

ANNÉE 1963.

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Hélène BRUZAU

née le 7 avril 1935 à Paris (14e)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
D'UNE DIPHENYL THIOUREE A ACTION RETARD
EN ASSOCIATION A L'ISONIAZIDE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE AU MAROC

(Enquête pilote réalisée à Tanger).

Président :

M. Etienne BERNARD,

Professeur

ANNÉE 1963.

THÈSE

N° —

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Hélène BRUZAU

née le 7 avril 1935 à Paris (14e)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE
D'UNE DIPHENYL THIOUREE A ACTION RETARD
EN ASSOCIATION A L'ISONIAZIDE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE AU MAROC

(Enquête pilote réalisée à Tanger).

Président :

M. Etienne BERNARD,

Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAT (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	NAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bouicaud MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	GARCIN (R.)
	Baudolocque LAGOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	NICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (P.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (M ^{uo} P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUTCOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARNIER (P.) pr. s. ch.	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU EL. m. conf.	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINRES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.) BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.) AUSANNIAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUYRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERQ (G.) MANDE (R.) MOZZICCONI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Carcinologie	LEDoux-LEDARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUET (G.) DAUSSET (J.) DUNAMEL (G.)		
Dermato-Syphiligraphie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Electro-Radiologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hématologie	ROYER (J.), pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-BURST (H ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (R.)		
Histologie	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)	Pathologie médicale	
Hydrologie	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Hygiène	ALBAHARY (G.) PERTUISSET (B.) LAPRESLE (J.)		
Maladies infectieuses	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)		
Médecine légale	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Médecine du travail			
Neuro-chirurgie			
Neurologie			
Obstétrique			
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)

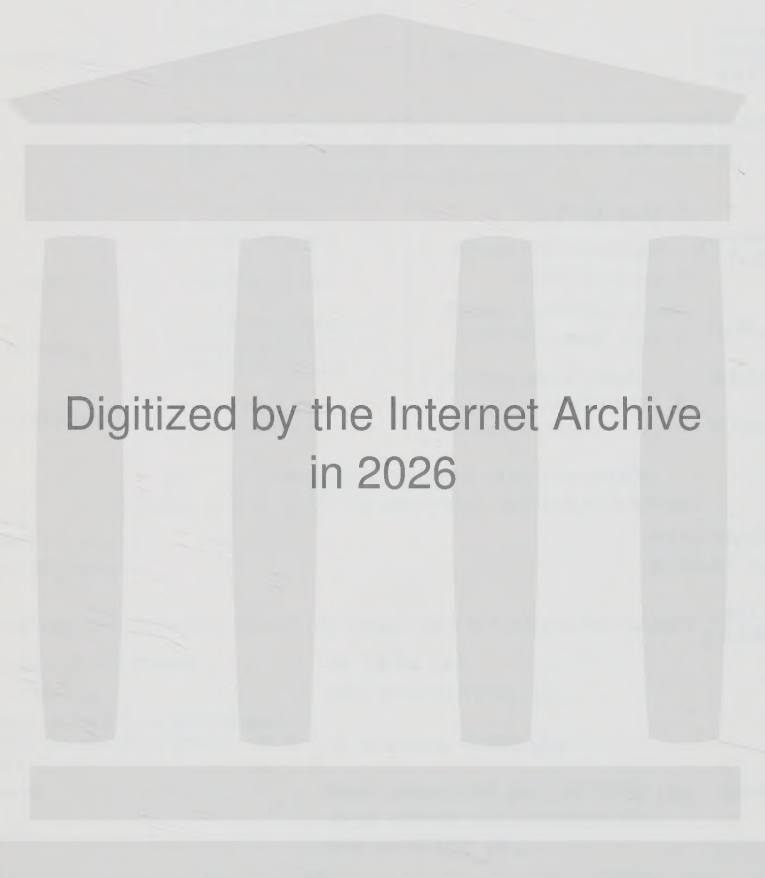
Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Mère

A mon Frère

A ma Soeur

A Ramdane .



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur Etienne BERNARD

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de Clinique de Pneumo Phtisiologie

Médecin des Hôpitaux

Commandeur de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
Thèse.

A Monsieur le Docteur Noël RIST

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris.

A Monsieur le Docteur M. le HIR

Médecin-Chef des services Antituberculeux
du Maroc.

A Monsieur le Docteur H. RADENAC.

En témoignage de notre gratitude.

Aux Docteurs J. CHICOU et G. HETRICK

des services Antituberculeux
de la province de Tanger.

qui ont inspiré le sujet de cette thèse
et nous ont guidé au cours de sa
réalisation.

Au Professeur Hubert BLOCH

Au Docteur LAMBERT

Aux laboratoires CIBA .

qui nous ont fourni gracieusement
la substance expérimentée,

nous ont suivi au cours de l'essai
thérapeutique et de la rédaction de
cette thèse et nous en ont facilité
l'impression.

A Monsieur le Docteur HUET

Directeur de l'Institut Pasteur de Tanger.

A Madame STORMER

Laborantine de l'Institut Pasteur de Tanger.

Au Personnel du Dispensaire Antituberculeux
de Tanger

et de l'Hôpital de Dar Baroud

Avec tous nos remerciements.

INTRODUCTION

L'objet de cette thèse est de rapporter les résultats d'un essai thérapeutique pratiqué au Maroc, dans la Province de Tanger, au cours de l'année 1962, et portant sur 54 malades proposés pour un traitement associant à l'I.N.H. une diphenyl thiourée (D.P.T.).

Il ne s'agit pas d'une expérimentation isolée, mais d'une étape des recherches entreprises au Dispensaire antituberculeux de Tanger et visant à mettre au point la thérapeutique la mieux adaptée aux conditions économiques marocaines et au type de malades rencontrés dans ce pays.

Elle fait immédiatement suite à une enquête comparée de trois régimes de traitement : I.N.H. + Ethioniamide

I.N.H. + P.A.S.

I.N.H. seul,

dont les résultats, obtenus dans les mêmes conditions de travail et quasi dans la même période de temps, serviront de référence pour juger de la valeur thérapeutique du traitement qui est ici expérimenté.

De nouvelles études sont actuellement en cours. Ce n'est donc pas un travail isolé, sans conséquences pratiques, mais une des multiples tentatives pour découvrir, " sur le terrain", et par approches successives, les réponses les mieux adaptées aux problèmes que pose la tuberculose marocaine.

Une première question s'impose à l'esprit : De tels travaux sont-ils nécessaires ? En effet, la tuberculose est une maladie maintenant bien connue, et contre son agent pathogène, le bacille de Koch, le médecin possède des armes efficaces mises au point depuis de longues années, et qui permettent, en Europe et dans bien d'autres régions, d'en triompher dans de bonnes conditions. Mais précisément, et c'est là que réside la difficulté, les conditions que l'on rencontre ici sont différentes de celles de l'Europe d'aujourd'hui, et très grossièrement on peut les carac-

tériser par le nombre très élevé des malades, très graves pour la plupart, vivant dans des conditions très précaires et peu familiarisés avec les exigences de la médecine, ceci contrastant avec la modicité des moyens mis en oeuvre pour les traiter. De plus, sans préjuger de l'avenir, on peut raisonnablement penser que les ressources financières dévolues à la lutte antituberculeuse ne subiront pas d'augmentation pendant de nombreuses années encore, car les dépenses que nécessite l'extension des moyens thérapeutiques, l'acquisition de matériel perfectionné, la formation d'un personnel sanitaire sans cesse plus nombreux et plus compétent, ne comptent pas, et c'est justice, parmi les urgences économiques des pays en voie de développement soucieux de réduire, dans un temps rapproché, la distance qui les sépare des pays riches et industrialisés.

De cela, il ne faudrait pas conclure trop vite que les difficultés rencontrées sont celles de l'Europe du 19ème siècle par exemple, ou peuvent leur être comparées. En effet, au contraire des médecins de cette époque, ceux du 20ème siècle, (et c'est leur chance), savent qu'il existe des armes efficaces de lutte antituberculeuse : prévention, vaccination, dépistage, chimiothérapie. Ceci rend le problème à la fois plus angoissant et plus facile à résoudre, car ces techniques ont fait leurs preuves, et on sait que de leur application dépend le succès. Elles sont d'ailleurs déjà mises en oeuvre dans ce pays et il s'agit simplement de leur donner une efficacité maximum.

En ce qui concerne la chimiothérapie, qui seule nous intéresse ici, elle est déjà pratiquée depuis longtemps, tant dans les formations de la Santé Publique que par les médecins privés. Elle a donné d'excellents résultats, mais trop limités encore, et elle a été parfois à l'origine d'apparition de résistances. En effet on rencontre, hélas, de trop fréquentes antibio-résistances secondaires à un traitement mal conduit parce que ou les "finances" personnelles du malade, ou sa coopération ont fait défaut ; et également des résistances que tout porte à considérer comme primitives, et qui ne sont que la conséquence des précédentes.

Par ailleurs, il n'est que trop exact que ces thérapeutiques n'ont touché que certaines couches de la population, et trop nombreux sont encore, à la campagne surtout, les tuberculeux non dépistés. On considère qu'ils sont en nombre égal à ceux qui sont connus. Le seraient-ils, qu'il serait impossible, à l'heure actuelle, de traiter tous ces nouveaux malades de manière à leur donner une chance de guérison.

Là intervient le problème du coût des traitements. Ceux qui ont été mis au point grâce à de patients efforts, dans les excellentes conditions de l'Europe actuelle, sont beaucoup trop individualisés et onéreux pour les pays en voie de développement. Il faut donc les simplifier, les rationaliser au maximum, en rechercher l'essentiel et n'en garder que les éléments de base, de manière à pouvoir :

- d'abord donner au plus grand nombre de tuberculeux possible une chance raisonnable de guérir c'est-à-dire, ici, de "se négativer".
- ensuite, de ce fait, diminuer au maximum les sources de contagion.

D'où la nécessité de telles études.

D'ailleurs, ces problèmes sont maintenant bien connus, et ont été posés à de multiples reprises. De nombreuses et importantes enquêtes ont été entreprises, depuis plusieurs années, dans le "Tiers Monde" que ce soit en Inde à Madras, dans l'Afrique de l'Est, au Maroc depuis peu, et d'en d'autres pays ; toutes, dans des régions du monde et des conditions différentes, visaient aux mêmes buts et nous n'avons rappelé ces considérations générales, que pour montrer dans quelle optique se situait ce travail et quelles étaient, à la fois, ses ambitions et ses limites.

Pour exprimer ces dernières d'une manière plus précise, il faut maintenant montrer de façon plus détaillée quelle est la situation marocaine en matière de tuberculose et quelles sont, de ce fait, les caractéristiques que doivent adopter, dans ce pays, les traitements appliqués aux divers types de malades pour y obtenir une efficacité maximum.

"QUELQUES DONNEES MAROCAINES ET LEURS CONSEQUENCES"

A l'heure actuelle, selon le dernier recensement, le Maroc compte onze millions d'habitants. Deux faits majeurs communs aux pays en voie de développement caractérisent en premier lieu cette population : son accroissement rapide, de 200 à 300.000 âmes par an, sa jeunesse également, puisque 50 % des marocains ont moins de 20 ans. La natalité est très forte (taux de natalité : 45‰), le nombre de jeunes enfants que compte chaque famille élevé, les grossesses rapprochées ; le travail de la mère est donc fatigant, mais très nécessaire et elle se trouve dans la quasi impossibilité, même malade, de prendre le repos, surtout hospitalier, qui serait nécessaire. La présence, d'autre part, de si nombreux jeunes (et également de vieillards) font que chaque adulte en âge de travailler et surtout possédant un travail aura la charge d'assurer la subsistance de multiples personnes.

Autre fait non moins important : la grande majorité de cette population est rurale, puisque 74 % des marocains habitent des agglomérations de moins de 2.000 habitants. D'où son extrême dispersion qui, jointe aux difficultés de communications (le paysan pauvre prend parfois l'autobus, va le plus souvent à dos d'âne ou même à pied) la rend très difficile à atteindre. Le dépistage fait, le traitement soulève de nouveaux problèmes, car le centre où le tuberculeux pourrait recevoir des injections est le plus souvent trop éloigné de son domicile pour qu'il puisse s'y rendre fréquemment.

Si nous examinons la situation scolaire : En 1945 seuls 4 % des enfants marocains trouvaient place dans des écoles. Depuis, leur nombre a cru, certes, considérablement, puisque 15 % en 1955 et environ 35 % en 1958 des jeunes étaient scolarisés.

Mais là encore, la campagne est défavorisée par rapport aux agglomérations urbaines, et, en ville même, les couches sociales les plus pauvres, par rapport aux plus aisées. C'est dire que les adultes appartenant aux classes sociales les plus

touchées par la tuberculose, et qui viennent aux consultations, sont quasi constamment analphabètes et n'ont eu aucun contact avec l'école : de là, méconnaissance des notions d'hygiène, des signes d'alarme de la maladie, difficulté dans l'application régulière du traitement, surtout dès que sa nécessité ne se fait plus sentir de manière impérieuse, prestige "superstitieux" de la piqûre.

Quant aux moyens d'existence de nos malades, ils sont la plupart du temps très précaires : trouver et garder un travail est un problème angoissant car chômage et sous emploi sévissent. Ce dernier touche à peu près 50 % des adultes en milieu rural, et, dans une ville comme Casablanca, un sondage effectué en 1958 montrait que 20 % de la population active était en chômage. Parmi ceux qui ont une activité professionnelle, salariés et fonctionnaires, semblent les plus favorisés ; encore, dans l'industrie, le salaire d'un ouvrier variait-il en 1958 entre 18 et 27.000 frs par mois, celui d'un employé entre 39 et 59.000 frs. Mais beaucoup ont des ressources moindres (petits commerçants ou artisans, paysans surtout) ou sont en chômage partiel, ne travaillant qu'un jour sur 2 ou 3 (dockers).

De plus, ce salaire sert à l'entretien de toute une nombreuse famille. Des enquêtes ont montré que la part la plus importante du budget familial (70 %) allait à la nourriture et que 2 % seulement pouvaient être consacrés à l'hygiène et aux soins. La découverte d'une maladie, qui rompt cet équilibre, est donc dramatique : tant qu'il en a la force, le malade travaille et ne vient consulter que quand il est trop épuisé. Traité, dès qu'un mieux-être est apparu, la prescription du repos n'est plus respectée.

L'habitat, qui représente 15 % des dépenses familiales, se ressent lui aussi des difficultés d'existence : trop exigü pour une famille trop nombreuse, il représente un foyer de contamination idéal pour ceux qui vivent au contact d'un bacillifère, et celui-ci est souvent découvert trop tard pour que la prophylaxie puisse jouer son rôle.

Le malade dépisté, dans la majorité des cas le traitement devra s'effectuer en ambulatoire, car le nombre de lits de tuberculeux (3.000) ne permet l'hospitalisation que d'une faible proportion d'entre eux. Ils sont donc réservés aux cas où la thérapeutique en externe, s'avère impossible :

- hémoptysies abondantes et tuberculoses aiguës
- malades du bled qui ne pourraient recevoir les injections fréquentes que comporte la mise en route du traitement,

- malades "résistants" qui doivent prendre de la cyclosérine.

Une extension importante du nombre des lits ne s'avère ni possible ni souhaitable. Un hospitalisé coûte 10 fois plus cher qu'un malade ambulatoire et l'expérience prouve qu'il ne guérit pas mieux : En effet, des études comparées ont montré que si le régime thérapeutique est suffisant, l'évolution, du moins bactériologique, est aussi favorable dans un cas que dans l'autre ; si le traitement est insuffisant (INH seul) le repos à l'hôpital favorise la négativation.

Néanmoins, il a été vu plus haut à quelles difficultés psycho-sociologiques se heurtait l'application, en ambulatoire, des traitements dont dispose à l'heure actuelle le phthisiologue. La présence de malades résistants à certaines substances thérapeutiques vient à la fois compliquer le problème et marquer les limites de la chimiothérapie. Celle-ci a été génératrice de résistances acquises et les porteurs de bacilles résistants ont contaminé leur entourage. La plupart du temps, il ne s'agit encore que de primo infections où le BK ne peut être mis en évidence mais on rencontre déjà des malades qui présentent une résistance primitive bactériologiquement constatée. Comme disait Canetti "les bienfaits apportés par la chimiothérapie, déjà bien moindres que dans les pays développés, puisque la qualité des traitements est d'emblée inférieure, risquent d'aller s'amenuisant du fait de la montée de la résistance primaire : la lutte se déroule donc sous la pression du temps".

Qu'en est-il, dès maintenant au Maroc, du moins dans la Province de Tanger ?

- Sur 214 malades vus au dispensaire et qui affirmaient n'avoir jamais reçu de traitement, 72 % se révélaient sensibles à tous les antibiotiques, mais 28 %, soit 60 malades, présentaient une résistance à l'un ou plusieurs d'entre eux. Soumis à des interrogatoires serrés et fréquents, la moitié d'entre eux, soit 30, finissait par avouer un traitement mal fait. Ceux-ci éliminés, il restait 30 résistances primitives sur 184 malades, soit 16 % ce que est une proportion non négligeable, d'autant que 9 d'entre elles concernaient 2 ou même 3 des antibiotiques majeurs.

- Au cours de 2 années consécutives, 288 malades résistants ont été dépistés à Tanger : chez 27 d'entre eux les résistances étaient primitives (9 %), toutes les autres étaient acquises. La plupart de ces résistances secondaires à une antibiothérapie insuffisante étaient graves : 132 touchaient la streptomycine et

et l'I.N.H. (46 %), 72 ne concernaient que le seul I.N.H. (25 %), 28 enfin, étaient triples (Strepto + I.N.H. + P.A.S.).

Il s'agit donc là d'un problème sérieux auquel il faut trouver une solution ; pour cela il est nécessaire de négativer ces malades résistants et de prévenir l'apparition de nouvelles résistances par l'aménagement de meilleurs types de traitement ambulatoires. Ces derniers, pour répondre à ce qu'on attend d'eux devraient être :

- capables de stériliser l'expectoration en 4 à 8 mois en prévenant parmi les échecs l'apparition de résistance.
- Faciles à prescrire pour être, en tout point du territoire, à la portée du malade et du personnel.
- Peu coûteux, donc binaires au maximum.
- Bien tolérés, car la surveillance et le dépistage des cas d'intolérances étant mauvaises, on risquerait, ou des accidents sévères, ou l'interruption spontanée de la chimiothérapie prescrite.

Quant à la voie d'introduction, le traitement per os, facile à réaliser, en théorie, même dans les régions les plus reculées, a en pratique l'inconvénient majeur de demander au malade une compréhension totale et une discipline soutenue au cours de longs mois. Afin d'effectuer une certaine surveillance par les examens surprises, des tests de mise en évidence dans l'urine doivent être possibles. Enfin, les deux antibiotiques doivent être associés dans un même comprimé, afin qu'en cas d'interruption, celle-ci soit totale.

Les injections quant à elles offrent toute sécurité de contrôle et les malades s'y prêtent volontiers. Mais leur répétition, surtout quotidienne, ne permet pas de les utiliser à la campagne. D'autre part, seule une partie du traitement est prise par cette voie et l'absorption des comprimés sera d'autant plus négligée qu'ils apparaissent de ce fait comme peu importants. Les conditions seront donc réunies là pour l'apparition de résistances.

Un traitement entièrement injectable serait la solution idéale à condition qu'il puisse être réalisé de manière satisfaisante par 2, ou mieux une seule injection hebdomadaire : il devrait donc comprendre, dans la même seringue, deux bons antibiotiques en solution retard. Leur résorption devrait être assez lente pour assurer un taux bactériostatique suffisant, sans que, pour autant, la

dose initiale soit telle qu'elle puisse provoquer des troubles.

C'est parce qu'il semblait pourvu de certaines de ces qualités, que le D.P.T. injectable avait retenu l'attention et était apparu comme une base de départ intéressante pour la réalisation de tels traitements.

oOo

1ère P A R T I E

LE D. P. T.

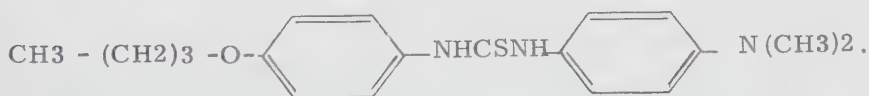
En 1941 R.L. Mayer, constatant que le *Mycobacterium Tuberculosis* était très voisin des champignons, eut l'idée d'étudier le pouvoir antituberculeux des antifongiques connus : plusieurs d'entre eux, notamment les thiourées, révélèrent une activité bactériostatique et bactéricide, non pas tant les thiourées monosubstituées, peu actives in vitro et totalement inactives in vivo, que les disubstituées et, parmi elles, les thiocarbanilides.

Plusieurs centaines de composés de ce groupe, dont la structure chimique est la suivante :



furent ainsi testés et l'un d'entre eux présenta une activité antituberculeuse et antilèpreuse intéressante :

C'est le 1 (p. - diméthylaminophényl) - 3 - (p. butoxyphényl) 2 thiourée qui sera désigné, plus simplement, par les initiales D.P.T. déjà utilisées dans d'autres publications.



C'est une substance blanche, cristalline, inodore, de saveur légèrement amère. Peu soluble dans l'eau, légèrement plus en milieu acide et dans des solvants organiques comme : éthanol, propanol, butanol et benzène, il se dissout par contre très bien dans l'acétone et le chloroforme. En présence de substances oxydantes : chlorure de fer, brome, permanganate ou bichromate, il forme un composé bleu ; réaction colorée utilisée par divers auteurs pour sa mise en évidence dans l'urine ou les selles des sujets traités. Les méthodes colorimétriques de même que l'utilisation de D.P.T. marqué, ont permis l'étude de

son absorption et de son élimination chez l'animal de Laboratoire et chez l'homme .

Son pouvoir antituberculeux, et celui des diverses thiocarbanilides a été étudié par KONOPKA et ses collaborateurs :

- in vitro par la recherche la dose minima inhibant la culture de mycobactérium tuberculosis .
- in vivo en étudiant l'effet de doses variées introduites à des temps et par des voies diverses, mais essentiellement buccale, sur la tuberculose expérimentale de la souris et du cobaye .

Chez ces mêmes animaux, son activité, associée per os à l'I.N.H. ou à la Streptomycine, a été testée .

En clinique humaine enfin, un essai thérapeutique a été effectué il y a 2 ans, dans l'Est africain, portant sur l'addition de D.P.T. et d'I.N.H. en prises buccales biquotidiennes .

La mise au point depuis peu d'une suspension injectable, plus facilement absorbable, a provoqué de nouvelles recherches chez l'animal .

ACTIVITE IN VITRO DU D.P.T. :

Cette étude a été effectuée sur milieux liquides de Kirchner modifiés, contenant 0,03 % de Tween 80 et 0,5 % de sérum albumine, additionnés de doses variables de D.P.T. . Ces milieux furent inoculés par 5 souches différentes de Mycobactérium Tuberculosis Hominis H.37 Rv et par des BK bovins et aviaires .

Le taux minimum de DPT inhibant la croissance de colonies, fut respectivement de 2 à 3,9 mcg. pour les 5 souches H.37 Rv et 2 mcg pour les souches Ravenel et aviaires . Sur les mêmes milieux et avec les mêmes techniques la dose inhibitrice fut de 0,5 mcg pour l'I.N.H. .

L'apparition de la résistance au D.P.T. ainsi que son rôle protecteur vis-à-vis de la streptomycine et de l'I.N.H. ont ensuite été étudiées : la résistance au D.P.T. de souches virulentes H 37 Rv se développe beaucoup plus lentement que celle de ces mêmes souches à la streptomycine et surtout à l'I.H.N. Après 5 repiquages, en effet, la concentration minimale, empêchant la croissance de la souche transplantée, est passée de 3,9 mcg/ml à 15,6 mcg/ml et est restée à ce taux au cours des

Tableau n° 1.

ACTION DU D.P.T. IN VITRO SUR L'APPARITION DE RESISTANCE
A LA STREPTOMYCINE ET A L'I.N.H.

Nombre de Repiquages.	Concentrations			inhibitrices		minima	
	D.P.T. (mcg/ml)	Streptomycine (mcg/ml)	D.P.T. + Strepto	INH (mcg/ml)	DPT + INH		
1	3, 9	1	0, 5	0, 016	0, 031		
3	3, 9	3, 9	0, 3	0, 13	0, 063		
5	15, 6	7, 8	0, 3	7, 8	0, 25		
7	15, 6	31, 2	1	> 125	1		
10	15, 6	62, 4	2	-	-		

repiquages ultérieurs. Dans ce même temps, celle de la streptomycine avait cru de 1 à 7,8 mcg puis continuait d'augmenter, atteignant 62,4 mcg au 10ème repiquage. Quant à l'I.N.H., la variation allait de 0,016 mcg au début, à 7,8 mcg en 5ème repiquage et 125 mcg au 7ème.

Associé à la streptomycine ou à l'I.N.H., le D.P.T. à la concentration de 2 mcg/ml dans le milieu, retarde d'une manière appréciable l'apparition de la résistance à la streptomycine et empêche complètement celle de l'I.N.H. Le tableau n° 1 montre les résultats obtenus au cours de transferts en série dans des milieux contenant I.N.H. ou streptomycine additionnés ou non de D.P.T.

Des cultures de souches déjà résistantes aux antituberculeux majeurs, ont été effectuées sur des milieux contenant du D.P.T. et ce dernier s'est montré encore efficace sur des bacilles déjà résistants à la streptomycine, à l'I.N.H. et au P.A.S.

Par contre, il existe une résistance croisée entre thiocarbanilides et thiosemicarbazone : chacun de ces antibiotiques s'avère inefficace sur des germes devenus résistants à l'autre. Comme, par ailleurs, un phénomène du même ordre a été mis en lumière entre thiosemicarbazone et éthioniamide, il est à craindre que les bacilles résistants au D.P.T. le soient aussi à cet antituberculeux récent et puissant qu'est l'éthioniamide.

ACTIVITE IN VIVO DU D.P.T. PER OS CHEZ L'ANIMAL :

Essais sur la souris :

Des souris furent infestées par voie intraveineuse avec une culture de bacilles H 37 Rv à dose suffisante pour provoquer, en 20 jours, la mort de 50 % d'entre elles. Immédiatement après, elles reçurent, dans leurs aliments, du D.P.T. en poudre à des concentrations variant entre 3 et 0,005 %. Ce traitement fut poursuivi pendant 21 jours, puis elles reprirent leur alimentation normale pendant encore 2 semaines. Au 36ème jour, les survivantes furent sacrifiées et on apprécia l'action de la thérapeutique reçue en calculant :

- le nombre d'animaux encore vivants au 36ème jour.
- le temps moyen de survie de la moitié du lot traité.
- l'aspect des poumons.

Comparés à un lot témoin, ces résultats montrent que, aux mêmes doses l'activité du D.P.T. est environ 50 fois supérieure à celle du P.A.S. chez la souris.

Un second lot reçut, ou bien du D.P.T. ou bien de l'I.N.H. pendant un temps très court, allant de 24 heures à 3 jours après l'inoculation expérimentale de bacilles, à des doses inférieures à 2,5 mcg.

La durée de survie de 50 % des animaux dépassait de 6 jours celle de témoins non traités quand la prise n'avait eu lieu que pendant 24 heures ; pour un traitement de 48 heures, la prolongation atteignait alors 15 jours.

Dans une dernière série d'essais, le traitement ne fut commencé que 9, 12 ou 15 jours après l'infestation. Dans ces conditions, et même quand s'écoulèrent 2 semaines, un haut degré de protection fut obtenu lorsque la nourriture ingérée contenait 0,1 % de D.P.T. ou 0,05 % d'I.N.H.

Essais sur le Cobaye :

Des femelles pesant de 500 à 600 grammes reçurent par voie sous cutanée, 1 ml de solution saline à 1/100 de BK H37 Rv cultivés pendant 8 jours sur milieu de Kirchner modifié. Vingt trois jours après, commença un traitement à dose quotidienne de 2,5 mg, qui fut poursuivi 2 mois. Les survivants à cette date furent sacrifiés. L'atteinte pulmonaire des cobayes traités représentait le cinquième de celle des témoins, et l'ensemble des lésions (poumons, rate, foie et point d'inoculation), le tiers. C'est-à-dire que l'action obtenue par le D.P.T. est comparable avec celle de l'I.N.H. De même que chez la souris, elle est largement supérieure à celle du P.A.S. dont il faut des doses 400 fois supérieures pour obtenir les mêmes résultats.

L'étude de l'effet, non plus préventif, mais curatif du D.P.T. fut effectuée sur des animaux infectés, laissés sans traitement pendant 2 mois et présentant donc une tuberculose avancée. En dépit de ce long délai, le D.P.T. administré pendant 100 jours à des doses quotidiennes de 25 mg, exerce encore un effet thérapeutique appréciable. Mais dans ces conditions, l'I.N.H. est très supérieur.

Il était également intéressant de savoir combien de temps durait, après arrêt du traitement, l'amélioration qu'il avait provoquée : des groupes de cobayes tuberculisés furent traités par

D.P.T. ou I.N.H. mélangé à leur nourriture, a une concentration de 1 % pendant une durée variable de 3, 6 ou 9 mois, et furent ensuite laissés sans traitement pendant un temps égal. L'étude de leurs lésions fut comparée à celle d'animaux sacrifiés immédiatement après traitement et aussi à un lot de témoins non traités. La figure n° 1 exprime les résultats obtenus et montre que :

- le D.P.T. exerce un effet curatif croissant administré durant 3 et 6 mois. Mais les 3 mois supplémentaires des animaux traités pendant 9 mois, n'améliorent pas le résultat.

- Après arrêt du traitement, l'infection progresse lentement, mais, même après 9 mois, n'atteint pas le degré de gravité des animaux non traités.

- Avec l'I.N.H. la reprise évolutive est bien moins importante et cette substance montre une supériorité définitive sur le D.P.T.

Enfin, furent essayés des traitements binaires, comprenant le D.P.T. associé à l'I.N.H., et commencés 22 jours après l'infestation. Le résultat obtenu (tableau n° 2) est très supérieur à celui de chaque antibiotique pris isolément.

Tableau n° 2.

Traitement	Doses	Indices des lésions tuberculeuses
D.P.T.	0,01 %	77,8
I.N.H. seul 1	0,005 %	52,3
I.N.H. + D.P.T.	0,005 + 0,01	23,6
D.P.T. seul	0,01 % *	77,8
Streptomycine seule	1 mg sous cutané	56,6
Strepto + D.P.T.	1 mg + 0,01 %	36,5
Témoins non traités.		79,3

* concentration de substance dans la nourriture.

ABSORPTION ET ELIMINATION DU D.P.T. CHEZ L'ANIMAL

Etude menée par Schmidt et Tripod sur le lapin et sur le chien au moyen de réactions colorimétriques et de D.P.T. marqué par C^{14} ou S^{35} .

Après une seule administration par voie intraveineuse ou per os d'une dose de 0,03 g/kg chez des lapins de 2 kg furent étudiés : le taux sanguin, le taux urinaire, la distribution dans l'organisme, la quantité excrétée dans les selles et celle présente dans la bile.

Après injection intraveineuse, la concentration sanguine chute rapidement dans les 6 premières heures, puis descend lentement vers zéro de la 6ème à la 24ème heure. Les courbes obtenues par dosage colorimétrique sont plus basses et atteignent presque zéro à la 6ème heure.

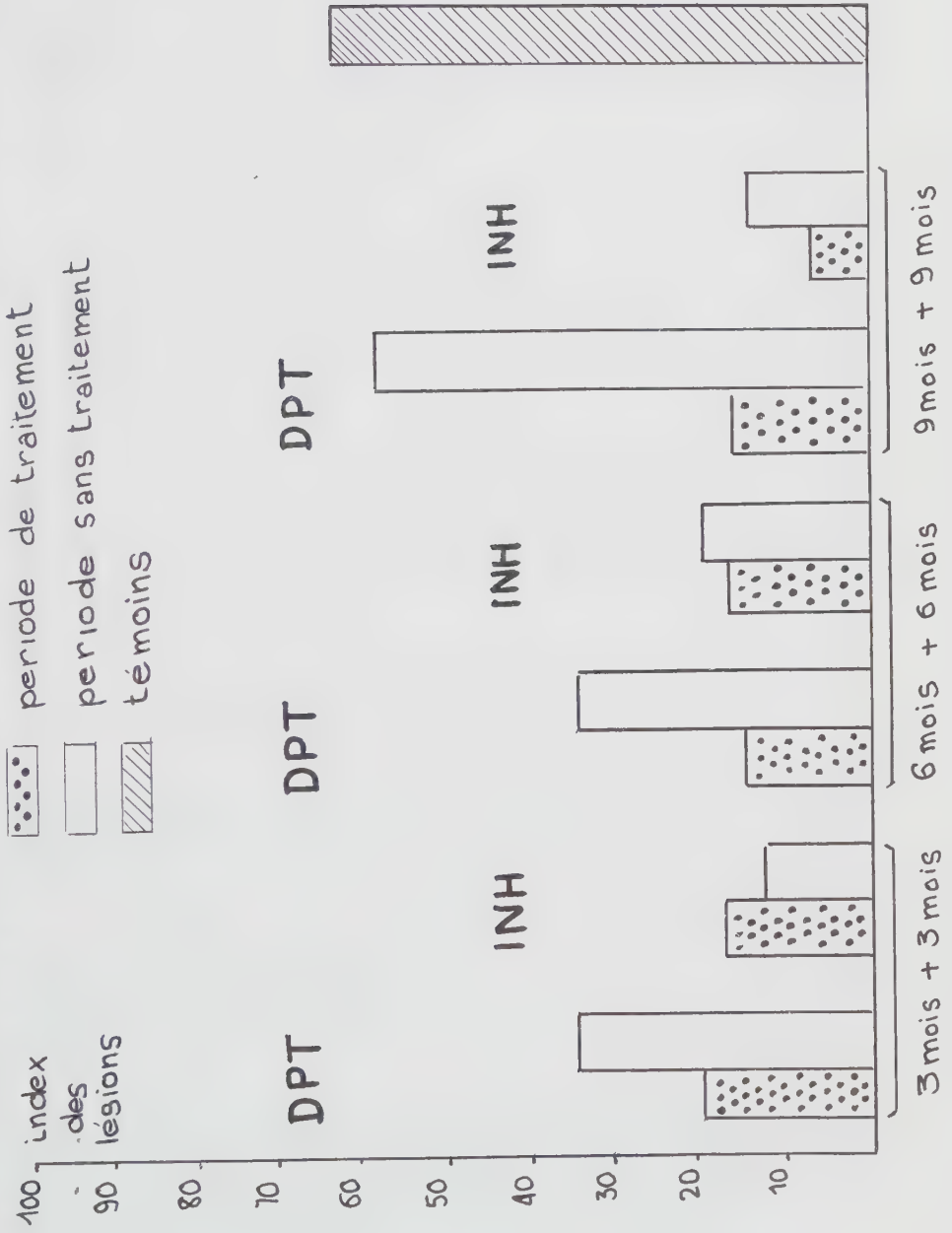
Après ingestion per os, le taux sanguin est beaucoup plus bas, il atteint 0,4 mg % entre la 3ème et la 6ème heure. Vers la 12ème ou la 24ème heure, il est trop bas pour pouvoir être détecté.

Trois heures après injection intraveineuse 20 % de la dose radioactive est retrouvée dans l'urine et la concentration urinaire décroît lentement dans les heures qui suivent. La méthode colorimétrique donne des valeurs beaucoup plus basses, prouvant donc que l'excrétion urinaire s'effectue sous forme de métabolites.

La distribution du D.P.T. dans l'organisme fut étudiée 4 heures après injection ou 24 heures après prise orale : la substance radioactive fut retrouvée dans tout l'organisme y compris le tractus digestif même quand la drogue a été administrée par voie parentérale, ce qui laisse supposer une excrétion par voie digestive. D'ailleurs, la quantité présente dans les selles est indépendante de la voie d'administration, ce qui confirme ce fait. Une partie de cette excrétion se fait par voie biliaire : le taux de D.P.T. présent dans la bile, monte rapidement après l'injection, atteint 50 mg % au bout d'une heure, et 12 heures après est encore de 30 mg %. Environ, 20 % de la dose totale seraient excrétés par cette voie.

Des études similaires furent conduites chez le chien, et les doses prescrites furent de 0,03g/kg per os ou en injection sous cutanée ou intraveineuse.

PERSISTANCE DE L'EFFET THERAPEUTIQUE CHEZ LE COBAYE FIGURE 1



L'injection intraveineuse donne des taux sanguins comparables à ceux du lapin, mais les 2 autres voies d'introduction ne donnent pas de valeurs mesurables dans le sang. Après ingestion, l'excrétion urinaire est beaucoup plus basse et parallèlement le taux présent dans les selles beaucoup plus élevé. La voie sous-cutanée donne des résultats semblables à la voie intraveineuse à ceci près que l'excrétion urinaire est très prolongée, car le dépôt injecté est absorbé lentement.

Après administration per os quotidienne pendant une semaine chez le lapin, les taux obtenus dans l'organisme ne sont pas plus élevés qu'en cas de prise unique. Il n'y a donc pas d'accumulation, la plus grande partie de la dose étant éliminée en 24 heures dans les selles. Au total, au bout de 7 jours, 61 % de la quantité administrée était retrouvée dans l'urine, 14 % dans les selles et 14 % dans le tractus digestif.

L'absorption digestive assez satisfaisante chez le lapin, est faible chez le chien. Le D.P.T. absorbé est totalement métabolisé dans l'organisme, vraisemblablement dans le foie, puis excrété par les voies urinaires et biliaires chez le lapin. Il est impossible de dire maintenant quel degré d'activité possèdent ces métabolites.

LE D.P.T. EN PHARMACOLOGIE ET EN PATHOLOGIE HUMAINE :

L'absorption et le devenir, chez l'homme, du D.P.T. pris par voie buccale a été étudié par Ellard au moyen de méthodes colorimétriques principalement (réaction avec le chlorure de fer) mais aussi de substances marquées par des éléments radioactifs.

Ces études furent effectuées sur des patients africains atteints de lèpre et traités par le D.P.T. per os. Chez 6 malades qui en recevaient 3 grammes par jour en une seule prise, l'excrétion urinaire du D.P.T. inchangé fut de 0,5 mg en 24 heures, soit 0,02 %.

Chez sept lépreux qui en prenaient 4 gr 50 en 3 fois dans la journée, la dose trouvée dans l'urine fut alors de 3,6 mg, soit 0,08 %. Tandis que la quantité totale de D.P.T. et de ses métabolites mesurées dans l'urine était alors de 8 %. L'excrétion urinaire porte donc essentiellement sur des métabolites.

Chez un malade furent étudiées les concentrations urinaires obtenues en lui donnant la même dose totale de 1,5 gramme en une seule prise, puis en 3 fois dans la journée. Les taux urinaires de diphényl-thiourée obtenus furent respectivement de 57 et 161 mg.

L'excrétion de D.P.T. dans les selles mesurée chez 24 malades ne présente que 75 % de la dose totale.

Chez un sujet, ayant reçu une seule dose de 4 grammes per os, la quantité présente dans les selles fut suivie en fonction du temps : la plus grande partie est éliminée au cours des 3 premiers jours et on n'en trouve plus après le 5ème jour.

L'excrétion biliaire, enfin, que Schmidt et Tripod avaient mise en évidence chez le lapin, n'existe pas chez l'homme.

L'étude des métabolites du D.P.T. et leur mesure a pu être pratiquée plus facilement au moyen de D.P.T. marqué que par les méthodes colorimétriques. Quelles que soient les transformations intervenues dans l'organisme, la substance radioactive peut en effet être détectée. Les techniques furent utilisées parallèlement et montrèrent une corrélation assez satisfaisante. Elles permirent de conclure que l'absorption par l'homme de D.P.T. pris par voie buccale, est mauvaise. Seuls 10 % environ sont absorbés et métabolisés en composés insolubles dans le benzène ; ils sont rapidement éliminés dans l'urine. La dose minima permettant une absorption maximum semble être 1,5 gr et des doses plus élevées n'augmentent pas l'effet thérapeutique. Par contre, la répétition de cette dose 3 fois par jour augmente la quantité absorbée, et, cliniquement, le résultat semble meilleur.

En thérapeutique humaine, le D.P.T. a surtout été utilisé comme anti-lépreux mais on a vu que chez l'animal, il présente, employé seul une activité antituberculeuse, et, qu'associé à à l'I.N.H., il renforce les résultats obtenus par ce dernier.

Des phthisiologues, travaillant dans l'Est Africain, ont eu l'idée d'utiliser cette association au cours d'une enquête contrôlée, effectuée en 1959, comparativement à 2 autres types de traitement per os.

Les 3 régimes choisis furent :

- INH 200 mg + PAS 10 gr./jour en 2 prises
- INH 200 mg + thiosemicarbazone 150 mg/jour en 2 prises.
- INH 200 mg + DPT 2 gr/jour en 2 prises.

127 malades, tous bacillifères et porteurs de tubercules graves furent traités pendant une durée minimum de 6 mois (série INH + D.P.T.) ou de 1 an.

Ici ne seront considérés que les résultats intervenus à 6 mois, durée du traitement comprenant la thiocarbanilide. Par suite de 4 décès et de 5 changements de traitement, chaque série comprend respectivement : 39 malades (thiosemicarbazone + INH), 43 malades (D.P.T. + INH), 36, enfin, (PAS + INH).

RESULTATS RADIOLOGIQUES A 6 MOIS

Tableau n°3

Type de traitement	Total de malades	Améliorations				Sans changement	Aggration
		Exceptionnelles	Considérables	Modérées	Légères		
INH+thiosemicarbazone	39	1	11	25	1	1	0
INH + DPT	42	2	7	24	5	3	1
INH + PAS	36	0	9	20	9	0	0

La série recevant I.N.H. + D.P.T. est la seule où il y ait un nombre aussi grand de malades non améliorés radiologiquement (4), celle où les améliorations sont le moins nettes.

L'évolution bactériologique fut suivie par des examens optiques de crachats ou de liquide de tubage, par des cultures sur milieu de Lowenstein-Jensen examinées hebdomadairement jusqu'à la 9ème semaine, enfin par des mesures de sensibilité aux antibiotiques utilisées, notamment à l'I.N.H.

Les bacilloscopies directes montrent qu'au 6ème mois la négativation est intervenue dans :

- 92 % des cas traités par triosemicarbazone + I.N.H.
- 71 % des cas traités par triosemicarbazone DPT + INH.
- 97 % des cas traités par P.A.S. + I.N.H.

En considérant non plus la négativation optique, mais le résultat des cultures sur milieu de Lowenstein Jensen, on obtient les chiffres suivants :

A trois mois 44 % des malades de la série D.P.T. + I.N.H. étaient négativés contre 63 % de la série thiosemicarbazone + I.N.H. et 56 % de la série I.N.H. + P.A.S.

A 6 mois, négativations intervenues dans :

- | | | |
|---------------|-------|----------------------------|
| - <u>51 %</u> | série | D.P.T. + I.N.H. |
| - 77 % | série | Thiosemicarbazone + I.N.H. |
| - <u>87 %</u> | série | P.A.S. + I.N.H. |

De plus, 21 des 23 cultures restées positives parmi les malades ayant reçu du D.P.T. présentent une résistance à l'INH, qui est beaucoup moins fréquente dans les autres groupes.

Le lourd pourcentage de positifs résiduels, et résistants, amené à arrêter là l'essai. Il semblait donc que le D.P.T. n'ait pas eu, pris per os, une action thérapeutique aussi importante que celle qu'il possède sur la tuberculose expérimentale de l'animal. L'explication de ce fait en est sans doute l'absorption digestive, bien moindre chez l'homme que chez les divers animaux de laboratoire étudiés. On pouvait donc espérer, par un autre mode d'administration, atteindre dans l'organisme des taux supérieurs permettant une efficacité plus grande.

LE D.P.T. INJECTABLE :

Trouver une forme injectable du D.P.T. fut difficile. Il fallait en effet, qu'il fût possible d'injecter en une seule fois une quantité suffisante de substance permettant d'espacer au maximum les injections, tout en conservant et même en augmentant l'effet thérapeutique produit.

Or, le D.P.T. étant peu soluble et dans l'eau et dans l'huile, il fallut recourir, pour obtenir une concentration suffisante dans un volume assez réduit, à des suspensions. La suspension aqueuse montrait, sitôt injectée, une résorption rapide du milieu avec dépôt de la substance médicamenteuse au lieu

d'injection et, de ce fait, la résorption était mauvaise. La suspension huileuse restant longtemps homogène au point d'inoculation permettait d'éviter cet inconvénient. Elle fut étudiée à 2 concentrations : 5 % et 20 %.

Sur un lot de souris, l'effet thérapeutique d'une dose unique administrée le jour même de l'infestation par le BK dépend et de la dose de substance active et du volume total injecté. La dose minimum permettant une réduction de 50 % de l'atteinte pulmonaire par rapport à une série témoin est de 800 mg/kg quand on utilise la suspension à 5 %, et une dose 2 fois supérieure de 1.600 mg/kg ne donne pas d'effet plus important.

Par contre, cette dernière dose, en solution à 20 % provoque une action supérieure à celle du traitement per os (80 % de réduction des lésions pulmonaires).

La concentration de la suspension, donc le volume total injecté et la surface de contact des dépôts fait varier la vitesse de résorption et, par là, l'activité de la substance. Une surface de contact plus grande, obtenue par exemple en multipliant les points d'injection, produit un effet moindre que l'injection unique de la même dose, la résorption étant plus rapide. Ce qui fut également le cas lors de l'utilisation de suspensions à 5 %.

Si, sur deux lots d'animaux, la même dose de 1600 mg/kg en suspension à 20 % est injectée le jour de l'inoculation de BK virulents, ou bien 9 jours auparavant, on obtient dans le second cas un effet moindre, mais encore supérieur à celui du traitement per os, donc, malgré le délai écoulé, la concentration tissulaire est suffisamment élevée. Ceci ne se vérifie pas avec la suspension à 5 %.

La quantité de D.P.T. absorbée à des intervalles de temps divers suivant l'injection, fut mesurée en effectuant la différence entre la dose injectée et celle présente après un certain laps de temps au lieu d'injection. La courbe qui en fut dressée montre une élévation très rapide, puis bien moindre. La concentration en médicament des divers organes fut étudiée. Elle met en évidence un taux hépatique élevé, parallèle à l'importance de l'absorption, le jour qui suit l'injection, puis une baisse de cette valeur qui est 3 fois moindre au 10ème jour, tandis que la concentration pulmonaire, faible le 1er jour, est supérieure, le 10è jour, à la concentration hépatique.

D'autres essais enfin, non publiés encore, ont été effectués chez des souris infestées avec la souche Ravenel et traitées

11 ou 14 jours plus tard par du D. P. T. injectable seul ou associé l'INH dans le but de mesurer, comparativement à d'autres types de traitement, la durée de l'effet obtenu.

Le D.P.T. utilisé seul provoque, après une seule injection, un effet bactériostatique de moins de 10 jours s'il est employé à la dose de 400 mg/kg ; de 20 jours à la dose 600 mg/kg ; de 30 jours enfin, à la dose de 800 mg/kg de poids.

Dans la même série d'expérience, les types de traitement suivants furent mis en route toujours le 11ème ou le 14ème jour :

- I.N.H. 25 mg/kg sous cutané par jour + streptomycine 200 mg/kg sous cutané par jour.
- I.N.H. 25 mg/kg sous cutané par jour et D.P.T. 1000 mg intramusculaire par semaine.

Après 32 jours, le nombre de bacilles trouvé dans le groupe ayant reçu de la streptomycine est plus bas que dans l'autre groupe.

Enfin, furent comparés, toujours dans les mêmes conditions :

- D.P.T. 300 ou 1000 mg/kg, 1 fois par semaine qui donne au 63ème jour un nombre très bas de bacilles,

avec le D.P.T. à la même posologie, mais additionné d'I.N.H. à doses variables :

- D.P.T. + I.N.H. 10 mg/kg tous les jours la première semaine, puis 1 fois par semaine.
- D.P.T. + I.N.H. 30 mg/kg tous les jours la première semaine, puis 1 fois par semaine.

Ces deux traitements donnent un abaissement additionnel du nombre des bacilles de 2,5 fois au 45è jour.

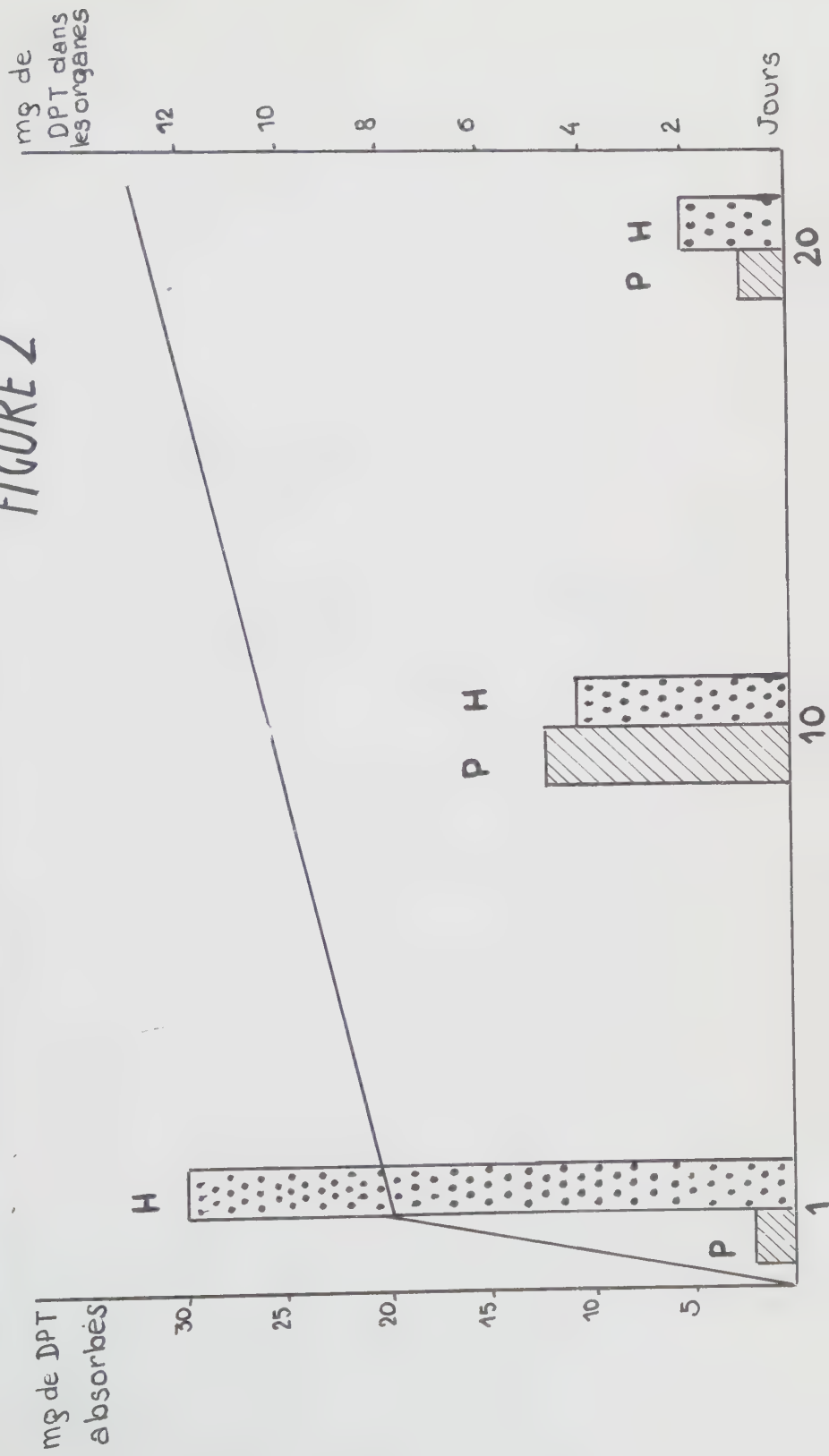
Enfin, D.P.T. + I.N.H. 100 mg/kg tous les jours, puis 1 fois par semaine, qui donne un abaissement additionnel de 10 fois au 45è jour.

Le nombre de bacilles persistants après ces traitements fut trop faible pour pouvoir faire l'objet d'une étude de résistance.

Ceci semblant prouver l'effet retard du D.P.T. injectable, son efficacité associée à l'I.N.H. pouvait faire penser qu'on était là en présence, enfin, d'un traitement hebdomadaire réalisable en clinique humaine dans les pays en voie de développement.

TAUX HEPATIQUE PULMONAIRE ET QUANTITE DE DPT ABSORBE APRES INJECTION D'UNE DOSE UNIQUE DE 1,6 mg/kg

FIGURE 2





2ème P A R T I E

ESSAI THERAPEUTIQUE DU D.P.T. INJECTABLE

ASSOCIE à L'I.N.H.

PROTOCOLE DE L'ETUDE

PROVENANCE SOCIALE ET RACIALE DES MALADES :

Les malades suivis au Dispensaire antituberculeux de Tanger proviennent ou de la ville même, ou des bidonvilles de la périphérie, ou de la campagne avoisinante. Ils appartiennent en général aux couches sociales les plus pauvres : paysans, chômeurs, travailleurs occasionnels, petits artisans. Il faut noter une prédominance masculine dans nombre des consultants, ceci dû vraisemblablement à la condition sociale de la femme et à la nécessité où elle se trouve de ne pas interrompre ses tâches ménagères. Tous sont de nationalité marocaine, de religion musulmane et, du point de vue ethnique, aucune distinction n'est faite en général entre arabes et berbères qui sont toutefois, du moins ici, moins nombreux.

CRITERES D'ADMISSION DANS L'ESSAI :

Tout sujet âgé de plus de quinze ans, venu pour la 1ère fois au dispensaire, qui affirmait n'avoir jamais été traité antérieurement pour tuberculose, pouvait faire partie de l'enquête, à la condition de présenter dans son expectoration des bacilles cultivables et sensibles aux taux usuels indiqués plus loin aux 4 antituberculeux majeurs :

I.N.H.

Streptomycine

P.A.S.

Ethioniamide

Aucune élimination n'était faite, quels que fussent l'état du malade, la gravité de ses lésions, les autres atteintes tuberculeuses et maladies générales associées, ou la grossesse intercurrente, de manière à avoir un échantillon exact des malades ordinairement traités ici et auxquels devront être appliquées ultérieurement les thérapeutiques mises au point au cours des essais expérimentaux.

EXAMENS PRATIQUES :

Sitôt admis, les sujets subissent les examens suivants :

- Examen de l'état général
- Radiographie pulmonaire de face
- Prise du poids et de la température
- Mesure de la vitesse de sédimentation pendant la première heure
- Hémogramme
- Examen direct ou homogénéisé des crachats ou du liquide de tubage avec compte du nombre de bacilles par champ microscopique.
- Culture de l'expectoration ou du liquide de tubage recueilli le matin avec tests de sensibilité à la streptomycine, à l'I.N.H., au P.A.S. et à l'éthionamide.
- Interrogatoires fréquents pour s'assurer de l'absence de traitement antérieur.
- Enquête sociale portant sur le mode de vie antérieur, l'habitat, le travail et le nombre de personnes vivant à son contact.

TRAITEMENT PRESCRIT :

- I.N.H. quotidien pris per os : 10 mg/kg de poids.

- D.P.T.* : les malades numérotés de 1 à 29 (soit au total 18 sujets effectivement traités) reçurent quotidiennement une dose de charge de 6 ml de suspension huileuse à 20 % (1,2 gr), en intramusculaire, pendant une semaine, puis 10 ml de la même suspension 2 fois par semaine (soit 2 grammes). Par contre, pour les malades numérotés de 30 à 54 (15 sujets traités) il ne fut pas prescrit de dose de charge, mais, dès le début, 10 ml en intramusculaire 2 fois par semaine.

* Le produit utilisé était présenté en flacons de 20 ml dosés à 20 % sous le nom de Ciba 1906 .

DUREE DU TRAITEMENT :

Aucune limite standard n'était fixée à l'avance et l'interruption du traitement fut décidée après examen individuel de chaque cas, selon les critères suivants :

- Apparition lors de la culture et du titrage d'une résistance à l'isoniazide.
- Négativation maintenue à 3 cultures consécutives pratiquées à 15 jours d'intervalle.

Le traitement ultérieur, de consolidation ou de rattrapage, était choisi en tenant compte de ces données notamment en cas de disparition de la sensibilité à l'I.N.H., des résultats de l'antibiogramme.

Cette enquête fut commencée le 19 janvier 1962, elle se termina en juin 1963, et, au total, 54 malades furent désignés pour y prendre part.

CONDUITE GENERALE DE L'ENQUETE :

Au cours de cet essai tous les sujets devaient être hospitalisés pendant la durée du traitement, néanmoins, et cela sera indiqué plus loin, dans certains cas il fut terminé en ambulatorio, mais toujours après une longue hospitalisation préalable.

A l'hôpital, ces malades ne reçurent pas de régime spécial et leur vie fut semblable en tous points à celle des autres hospitalisés.

APPRECIATION DE L'EVOLUTION DES CAS :

Au cours de la durée du traitement, furent pratiqués :

- | | |
|---------------------|--|
| - Quotidiennement | Prise de la température |
| - Tous les 15 jours | Poids |
| | Hémogramme |
| | Bacilloscopie directe |
| | Culture et tirage de la sensibilité à l'I.N.H. |
| - Tous les mois | V.S. |
| - Tous les 2 mois | Radio pulmonaire |

LECTURE ET APPRECIATION DES CLICHES RADIOLOGIQUES :

Elles furent effectuées en commun par trois médecins, dont deux phthisiologues.

Les clichés faits à chaque malade lors de son entrée dans l'expérimentation furent répartis selon la classification de la National Tuberculosis Association (Trudeau) en :

- Stade I : tuberculose minime
- Stade II : modérément étendue
- Stade III : étendue

Enfin, pour tenir compte de l'importance des lésions que présentent certains tuberculeux, il fut ajouté une catégorie "très étendue", qui concerne les lésions cavitaires ou les condensations denses dont le volume est supérieur à celui d'un poumon, ou encore le "poumon détruit".

L'appréciation de l'effet radiologique obtenu, fut donnée par comparaison chez chaque malade, du cliché de départ avec celui effectué après 4 mois de traitement pour les malades ayant atteint ce temps, où, à défaut avec la radiographie pratiquée lors du changement de traitement, lorsque celui-ci intervint plus tôt.

La nomenclature choisie pour classer ces résultats fut à la fois simple et sévère. Elle ne comprenait en effet que trois catégories :

	(bons ou très bons
Résultats	(nuls
	(mauvais

Font partie de la première série, toutes les améliorations radiologiques marquées reconnues à l'unanimité par les médecins qui faisaient la lecture. Les améliorations douteuses à l'un d'entre eux, ou trop légères pour qu'on puisse affirmer une évolution ultérieure favorable, furent donc considérées comme nulles et l'aspect radiologique jugé sans changement. Les résultats publiés ici se ressentent évidemment de cette rigueur, mais l'évolution ultérieure des sujets en a confirmé le bien fondé.

TECHNIQUES BACTERIOLOGIQUES :

La positivité de l'expectoration, condition nécessaire, imposée à tous les malades de l'essai, fut jugée d'abord par l'examen optique direct du crachat ou à défaut, du liquide de tubage.

Si cet examen s'avérait négatif une ou plusieurs homogénéisations étaient pratiquées.

La découverte de BK était alors suivie d'une culture avec titrage aux antituberculeux majeurs, et sitôt après, de la mise en route du traitement. Ultérieurement, ces examens étaient renouvelés à la fin du premier mois puis tous les 15 jours, y compris l'étude de la sensibilité à l'I.N.H.

Le nombre de bacilles découverts à l'examen microscopique de la lame après coloration de Ziehl, fut apprécié ainsi :

- Moins de 1 BK par champ
- De 1 à 10 BK par champ
- Plus de 10 BK par champ
- BK incomptables

Les tests de sensibilité à l'I.N.H., à la streptomycine au P.A.S. et à l'éthioniamide, furent réalisés sur milieu de Lowenstein-Jensen, additionné, avant coagulation, d'antibiotiques aux concentrations suivantes :

- I.N.H.	0,1	0,2	0,5	mcg/ml.
- SMY	1	2	5	mcg/ml.
- P.A.S.	0,125	0,250	0,500	mcg/ml.
- Ethioniamide	10	20	30	mcg/ml.

Le plus souvent l'étude de sensibilité fut pratiquée par culture directe de l'expectoration, plus rarement, quand cette première méthode ne permit d'obtenir que peu de colonies, par titrage indirect.

Dans tous les cas, la méthode fut quantitative. Deux dilutions de semence, choisies de façon à ce que la moins riche en bacilles permette, en tout cas, de compter les colonies obtenues, furent ensemencées sur les tubes témoins ne contenant pas d'antibiotiques. Et le rapport entre les 2 concentrations permit de connaître le nombre de colonies ayant poussé avec la dilution la plus faible (à laquelle était pratiqué le titrage). De cette façon, il fut toujours possible d'établir le pourcentage de bacilles résistants contenus dans la souche étudiée.

Les critères de résistance furent les suivants :

I.N.H. Fut considérée comme résistante toute population bacillaire contenant au 28ème jour, plus de 1 % de BK résistants à 0,1 mcg/ml ou plus de 0,1 % à 2 mcg/ml.

P.A.S. Toute population contenant plus de 1 % de bacilles résistants à 0,25 mcg/ml au 28ème jour.

Ethioniamide

Toute population contenant au 28ème jour plus de 20 % à 10 mcg/ml plus de 2 % à 20 mcg/ml.

Streptomycine :

Toute population contenant au 28ème jour plus de 5 % à 2 mcg/ml plus de 0,5 % à 4 mcg/ml.

Par contre, au cours de cette enquête, il ne fut jamais pratiqué de recherche de la sensibilité au D.P.T. En effet, les études bactériologiques menées avec cet antibiotique, par Konopka et ses collaborateurs notamment, furent réalisées sur milieux liquides, type Kirchner, tandis que l'Institut Pasteur de Tanger utilise pour ses titrages le milieu solide de Lowenstein-Jensen avec antibiotiques incorporés avant coagulation, ce qui est impossible à réaliser pour le moment avec le D.P.T. en raison de son insolubilité.

Mais, en dehors d'enquêtes contrôlées, le D.P.T. n'est pas utilisé ici, non plus que la thiosemicarbazone, qui possède avec lui une résistance croisée. D'autre part, l'existence de sensibilité à l'éthioniamide avant traitement permettait de conclure à une sensibilité à la thiosemicarbazone (et au D.P.T. ?)

Ultérieurement, la survenue de résistance au D.P.T., dont les essais in vitro ont montré la lenteur d'apparition, intéressait moins les expérimentateurs que la découverte de résistance à l'I.N.H., ce qu'il importait de juger ici étant en effet le rôle protecteur du D.P.T. vis-à-vis de l'isoniazide, antibiotique principal de l'association.

ETUDE DES MALADES PROPOSES POUR L'EXPERIMENTATION

DISTRIBUTION PAR AGE ET PAR SEXE : (Fig. 3)

Sur les 54 malades proposés, il y a 71 % d'hommes (39) et 15 % de femmes (15), ce simplement parce que les femmes consultent moins fréquemment.

55 % étaient âgés de moins de 30 ans (15 à 30 ans), reflet de la situation démographique marocaine (20 hommes et 9 femmes).

33 % avaient de 30 à 50 ans (14 hommes et 4 femmes)

12 % enfin, plus de 50 ans (5 hommes et 2 femmes).

ASPECT RADIOLOGIQUE INITIAL (Tableau 4).

Il est étudié sur 53 malades seulement, car un sujet, non coopérant d'emblée, n'a même pas eu de radiographie. (N°13)

La gravité des atteintes pulmonaires dont sont porteurs les patients de cette enquête, c'est-à-dire en général les nouveaux dépistés marocains, frappe d'emblée : pas de lésions minimes, seulement 23 % de tuberculoses moyennement étendues, 75 %, par contre, de formes radiologiques sévères (Trudeau III), 2 %, enfin, de lésions très étendues, supérieures à un poumon ; 97 % présentaient des images excavées dont l'étendue dépassait le plus souvent 3 cm , 54 %, contre 33 % de cavités inférieures à 3 cm.

ASPECT BACTERIOLOGIQUE INITIAL :

(Tableau 5 - Fig. 4 et 5).

1) - Examens directs :

Un malade ne subit pas d'examen bactériologique (N° 13), non coopérant), la bacilloscopie s'avéra négative chez un autre (N° 18), il y eut donc 52 expectorations positives le plus souvent très largement : Seuls 19 % en effet présentent moins d'un BK par champ, tandis que ce nombre est supérieur à 10 par champ, ou même incomptable chez 54 %. Il s'agissait donc de tuberculeux très fortement bacillifères, ce qui va de pair avec la gravité de leurs lésions radiologiques.

2) - Cultures :

Une seule chez 53 cultures pratiquées, fut négative (N° 18) et le malade fut exclu de ce fait de l'essai.

La richesse en colonies des 52 cultures positives n'offre pas d'intérêt car, avant ensemencement, l'expectoration fut diluée un nombre de fois variable selon la richesse de l'examen optique, de manière, précisément, à obtenir toujours un nombre de colonies comptable.

3) - Sensibilité de départ aux antibiotiques anti-tuberculeux :

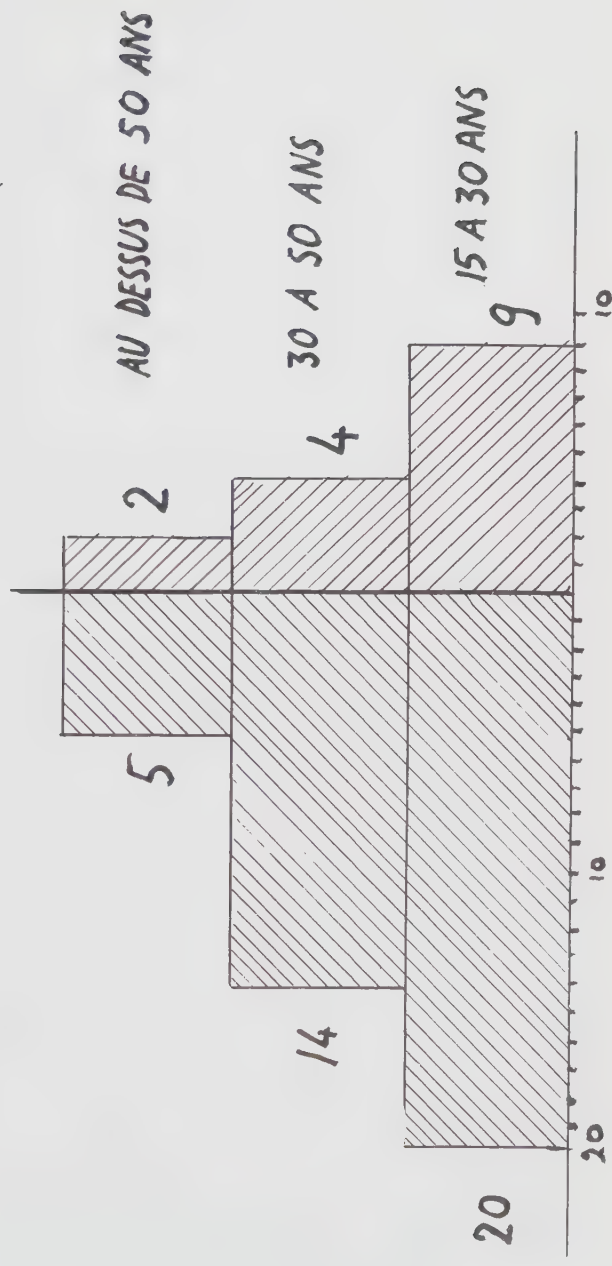
L'analyse de cette rubrique s'avère par contre très intéressante. Elle révèle d'abord, du moins dans cette petite série de sujets (car cela ne correspond pas avec ce qui a été trouvé sur un lot de tuberculeux beaucoup plus élevé) l'importance considérable des résistances découvertes chez ces malades qui se disaient non traités : Il y eut en effet 28 souches sensibles aux 4 antibiotiques et 25 résistances, soit 47 % de résistances d'emblée..... ou secondaires. Parmi elles, la streptomycine, soit seule (14 malades = 26 %) soit associée à l'I.N.H. (4 malades = 7,6 %) au P.A.S. (1 malade = 1,8 %) ou aux deux (4 malades = 7,6 %) vient au 1er rang : On la retrouve en effet chez 43 % des 52 cultures titrées, tandis que les résistances à l'I.N.H. seul (2 malades) ou associé à d'autres antibiotiques ne se sont présentées que dans 19 % des cas.

Ceci est sans doute dû à l'utilisation très large qui est faite, en médecine générale ou en chirurgie, de cet antibiotique.

REPARTITION SELON L'AGE ET LE SEXE FIGURE 3

HOMMES 39 = 71%

FEMMES 15 = 29%



ASPECT RADIOLOGIQUE INITIAL SELON
LA CLASSIFICATION DE LA N.T.A. (TRUDEAU)

Tableau n° 4

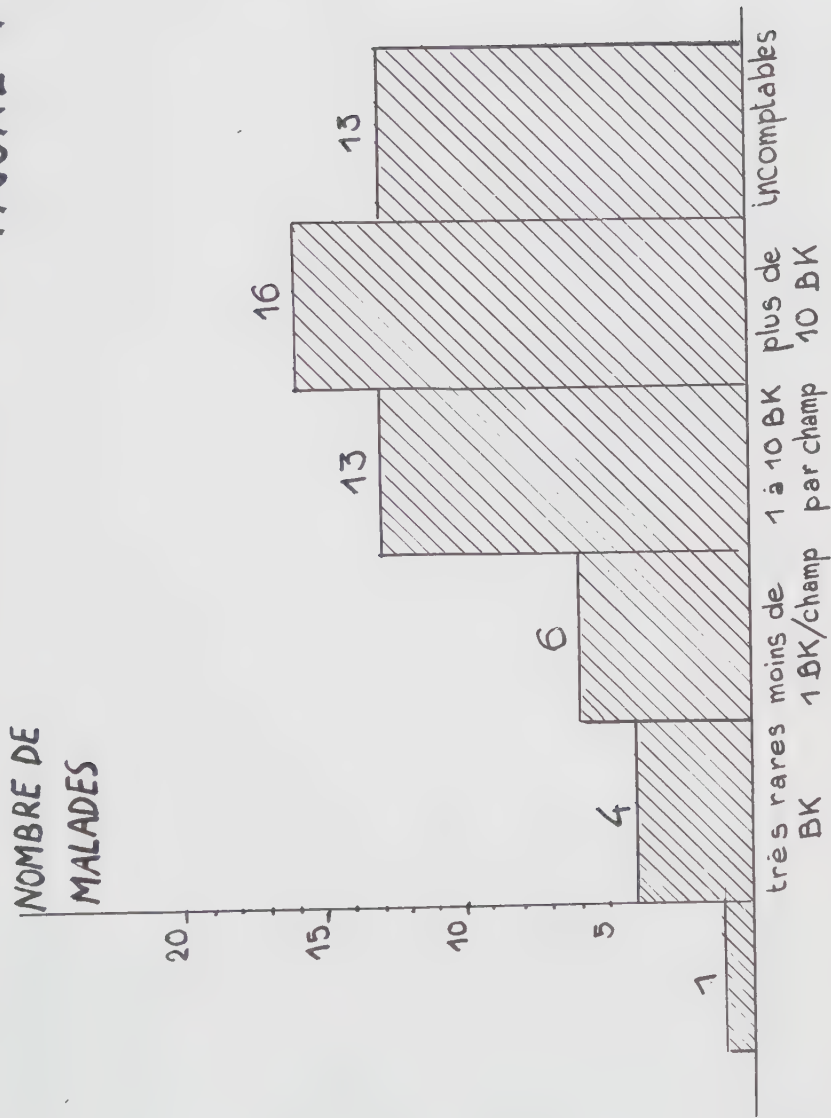
Classification de Trudeau		I	II	III	Très avancées
TOTAL	Nombre	-	12	40	I
	%	-	23 %	75 %	2 %
MALADES TRAITES	Nombre	-	7	25	-
	%	-	22 %	78 %	-

RESISTANCES DE DEPART

Tableau n° 5

	Strepto	INH	Strepto + INH	Strepto + PAS	Strepto + PAS + INH
Malades traités en dépit de cette résistance 7	7	-	-	-	-
Non traités 18	7	2	4	1	4
Total 25	14	2	4	1	4
47 %	26,4 %	3,8 %	7,6 %	1,8 %	7,6 %

FIGURE 4



NEGATIFS

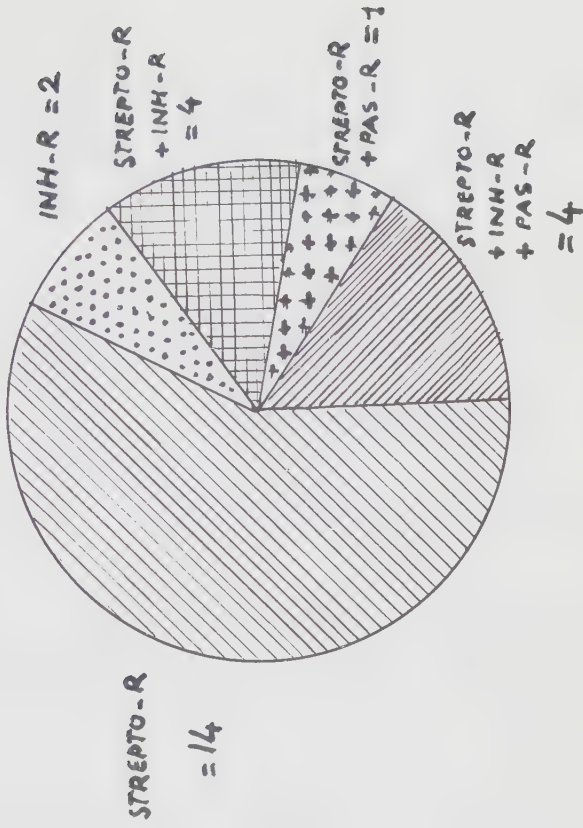
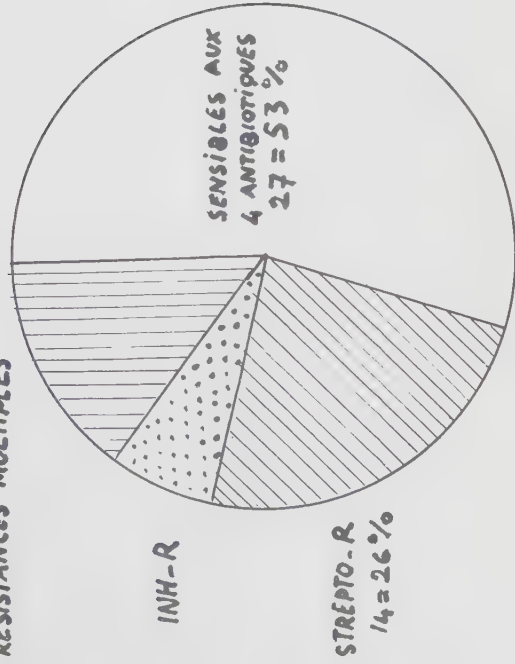
POSITIFS

RESISTANCES DE DEPART FIGURE 5

TOTAL DES CULTURES
PRATIQUES = 52

TOTAL DES RESISTANCES
DE DEPART 25 = 47%

RESISTANCES MULTIPLES



TEMPERATURE :

Quinze des 33 malades effectivement traités (soit 43,5 %) étaient fébriles lors de leur dépistage. (Température supérieure à 38°). Parmi eux 6 (18 %) avaient une température située entre 39° et 40°. En outre 11 (33%) étaient subfébriles (température entre 37° et 38°).

L'ETUDE DU POIDS : (Tableau 6), n'offre pas d'intérêt particulier, par contre l'examen des V.S. pratiquées montre qu'elles étaient très accélérées dans 72 % des cas :

V.S. à la 1ère heure, entre	10 et 50	15 malades = 28 %
	50 et 100	27 malades = 51 %
	100 et 120	11 malades = 21 %

Cette élévation de la vitesse de sédimentation, de même que la pyrexie, est un facteur de plus qui permet de juger de l'évolution de la maladie.

HEMOGRAMMES :

Ils révèlent la fréquence d'une anémie légère et aussi d'une polynucléose.

Hématies entre 3 et 4 millions	8 malades	15,4 %
4 et 5 millions	37 malades	71 %
supérieures à 5 millions	7 malades	13,6 %

Leucocytes	Leucopénie à moins de 5000	3 malades
	de 5 à 10.000	30 malades 56 %
	<u>plus de 10.000</u>	<u>20 malades 37 %</u>

: Parmi eux : Neutrophilie	8 malades
: Eosinophilie	4 malades
: Lymphocytose	11 malades.

ELIMINATIONS IMMEDIATES

Au total 54 malades furent introduits dans la série expérimentale. Parmi eux, 21, soit 39 % furent éliminés d'emblée pour des raisons variées qui seront détaillées ci-dessous :

- culture de départ négative	1 (N° 18) =	2 %
- non coopération immédiate	2 (N° 13 et 14) =	4 %
- résistance d'emblée	<u>18 malades, soit :</u>	<u>33 %</u>

D'après les critères choisis dans le protocole de l'expérimentation, tout tuberculeux qui expectorait des bacilles résistants devait être exclu. Néanmoins, 7 des 25 malades ayant présenté une sensibilité atténuée ou une résistance à la streptomycine, ont néanmoins été traités. Il s'agit des sujets :

N°	3	16	45	sensibilité atténuée
	27	31	42 49	résistants.

En fait, ce défaut de sensibilité, qui n'affectait pas une des substances que comprenait leur traitement, était sans influence sur ce dernier. Mais en cas d'échec de la thérapeutique pratiquée, il rendait plus difficile le "rattrapage" par des antibiotiques de relai.

Les résultats obtenus avec cette catégorie de patients ne seront pas dissociés des autres, tout au moins dans cette étude. Nous ne reviendrons sur leur cas particulier, que pour dire quelle fut leur évolution ultérieure, puisque, là, ils risquaient de présenter par rapport aux autres, un problème spécial et une difficulté supplémentaire.

NOMBRE DE MALADES TRAITES

DUREE DU TRAITEMENT

ET DE L'HOSPITALISATION.

(Figure n° 6).

Vingt et un malades ayant été éliminés, seuls 33 furent traités. D'après le protocole, la thérapeutique devait leur être appliquée jusqu'à négativation de l'expectoration ou survenue d'une I.N.H.-Résistance.

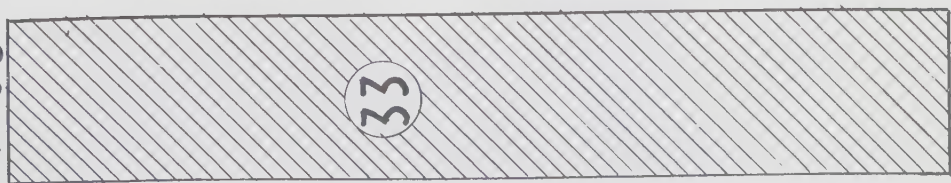
POIDS DE DEPART

Tableau n° 6

	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64	65 - 69	70 - 75
Total 52 +	1	3	8	20	11	7	1	1
%	2 %	5,7 %	15,4 %	38,5 %	21 %	13,4 %	2 %	2 %

+ 2 malades non pesés 13 et 54

MOIS 0



DEBUT MOIS 4



EN TRAITEMENT

INH-R ET TRAITEMENT POURSUIVI

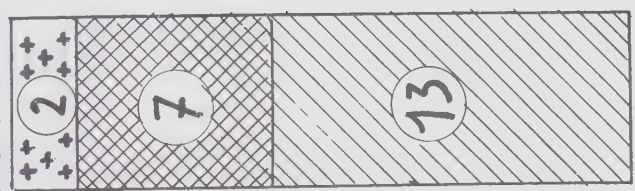
NON COOPERANTS

INH-R

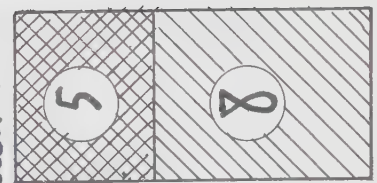
NEGATIVES

MOTIFS D'ARRET

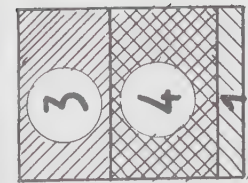
DEBUT MOIS 5



DEBUT MOIS 6



DEBUT MOIS 11



Mais 3 interruptions précoces survinrent du fait des patients qui refusèrent de poursuivre plus longtemps. Il s'agit des sujets :

- N° 15 qui sort au 60ème jour. A cette date, il présentait une culture positive et sensible à l'I.N.H.
- N° 35 Arrêt au 75ème jour. Ce malade était resté sensible à l'I.N.H. et sa dernière culture était négative.
- N° 16 Arrêt au 90ème jour après plusieurs cultures négatives.

Tous ont été, naturellement, perdus de vue et sauf en ce qui concerne le dernier, solidement négativé lors de sa disparition, on ne peut tenir compte d'eux dans l'étude finale des résultats bactériologiques.

D'autre part, 3 malades virent leur traitement par D.P.T. et I.N.H. poursuivi, parfois longtemps, même après découverte de résistance à l'I.N.H., en raison du petit nombre de colonies résiduelles. Il s'agit des N° 36 - 44 et 46 sur lesquels il faudra revenir plus tard.

Au total, sur 31 malades traités assez longtemps pour que, dans chaque cas, une conclusion bactériologique puisse être donnée :

- 18 eurent leur traitement arrêté, car ils étaient négativés.
- 10 devinrent I.N.H. résistants et furent, dès que ceci fut connu, soumis à une autre thérapeutique.
- 3 enfin, continuèrent D.P.T. + I.N.H., même après survenue de résistance à l'I.N.H.

Les arrêts progressifs de traitement survinrent :

du	60 au 90ème jour	chez 5 malades
	90 au 120 ème jour	chez 4 malades
	120 au 150 ème jour	chez 9 malades
	150 au 180 ème jour	chez 8 malades

Au début du 4ème mois, 66 % des malades sont encore en traitement.

Au début du 5ème mois, il n'y en a plus que 39 %.

Au début du 6ème mois, 15 %, c'est-à-dire 5 malades et au début du 8ème mois : 3 malades.

C'est donc entre le 4ème et le 6ème mois, qu'est survenue la plus grande partie des interruptions bien que certains traitements aient été prolongés au-delà, jusqu'à 1 an dans un cas.

HOSPITALISATION ET TRAITEMENT EXTERNE :

La thérapeutique fut, dans tous les cas, entreprise et poursuivie longtemps à l'hôpital. Pour certains malades toutefois, elle fut continuée en externe lorsque ce traitement dépasse 4 mois, que la négativation était déjà intervenue depuis longtemps et que, se sentant très améliorés, ils n'acceptaient plus l'hospitalisation. Ils firent l'objet après leur sortie d'une surveillance identique à celle qui était auparavant exercée, car ils vinrent au D.A.T. pour subir la thérapeutique et les bilans périodiques prévus. La durée de ce traitement ambulatoire fut variable :

1 mois	4 malades	N° 1 - 12 - 23 - 39
2 mois	3 malades	N° 31 traité 7 mois 45 traité 5 mois 1/2 46 traité 7 mois
3 mois	2 malades	N° 27 traité 8 mois 53 traité 7 mois
5 mois	1 malade	N° 6 traité 11 mois.

RESULTATS

RESULTATS CLINIQUES

Les malades étant hospitalisés et recevant de l'I. N. H. quotidien et une autre substance associée, il était évident que le repos, l'alimentation satisfaisante et surtout la chimiothérapie, ne pouvaient qu'avoir une action favorable sur l'état général, la fièvre, l'expectoration, les signes fonctionnels.

ACTION SUR LA TEMPERATURE :

Au moment où ils entrèrent dans l'expérimentation, 18 malades étaient apyrétiques ou subfébriles et 15, fébriles. (température supérieure à 38°).

La défervescence dura plus ou moins longtemps et au total, chez 16 fébriles ou subfébriles, l'apyrexie apparut en :

- moins d'une semaine 6 malades = 37 % des fébriles
- entre 1 et 2 semaines 4 malades = 23 % des fébriles
- entre 2 et 3 semaines 4 malades = 23 % des fébriles
- entre 3 et 4 semaines 1 malade = 5,5 % des fébriles
- plus d'un mois 2 malades = 11 % des fébriles,

C'est-à-dire qu'environ un mois après le début de la thérapeutique, la température de tous les patients était normale.

ACTION SUR LE POIDS :

Il était surtout intéressant de voir comment ces malades fatigués et dénutris, réagissaient à la mise au repos et à la thérapeutique. Ce sont donc les premières semaines qui étaient les plus importantes. Il ne sera tenu compte ici que de l'évolution au cours des 90 premiers jours des 25 malades traités au moins

ce temps. On constate : qu'il n'y eut pas de perte de poids, pas non plus de poids restés stationnaires. Tous les malades ont donc grossi.

L'augmentation minimum est de 1,5 Kg

L'augmentation maximum est de 12,4 Kg.

La moyenne arithmétique des prises de poids en 3 mois est de 6,2 Kg.

ACTION SUR LA VITESSE DE SEDIMENTATION :

Une seule V.S. ne fut pas modifiée par le traitement (n° 26) mais le dernier examen intervenu se situe au 60ème jour (non coopération ultérieure).

Chez tous les autres malades, soit 32, la V.S. a diminué

Très peu chez 3 d'entre eux :

n° 35	(V.S. de départ	120
	(	
	(V.S. au 60e jour	95

n° 22	(V.S. de départ	110
	(	
	(V.S. au 60è jour	60

n° 9	(V.S. de départ	35
	(	
	(V.S. ultérieures	25

Un peu plus chez 2 autres :

(V.S. de départ	100
(	
(dernière V.S.	30

Pour les 27 restants, quelque fut la valeur de départ, leur dernière V.S. se situera entre 5 et 10, et le retour à la normale s'effectua en :

- 1 mois 5 malades
- 2 mois 5 malades

- 3 mois 9 malades
- 4 mois 4 malades
- 5 mois 2 malades
- 6 mois 2 malades

ACTION SUR L'HEMOGRAMME :

Les numérations globulaires et formules sanguines furent répétées toutes les deux semaines, de manière à détecter une éventuelle toxicité sanguine. Les modifications intervenues, toutes peu importantes, sont trop diverses pour qu'il soit possible d'en tirer une conclusion générale.

Dans la moitié des cas, d'abord, soit chez 17 patients, aucune modification n'intervint.

Quant aux 16 hémogrammes ayant subi des variations, celles-ci se classent comme suit :

- 4 disparitions de la polynucléose du début (avec dans 1 cas leucopénie consécutive à 4.300).
- 6 lymphocytoses élevées, entre 30 % et 70 % (une fois il est vrai, accompagnée de leucopénie).
- 8 eosinophilies enfin, qui ont pu atteindre 50 %. (Elles sont peut être attribuables à la nature huileuse du solvant).

RESULTATS RADIOLOGIQUES : Figure 7 :

Deux malades ont quitté l'expérimentation trop tôt pour avoir un second cliché :

- n° 26 I. N. H. -R au 30ème jour
- n° 15 non coopérant.

Tous les autres, quelle que soit leur date de sortie de l'essai, ont subi un deuxième examen radiologique, ou à 4 mois, ou plus tôt, lors du changement de traitement.

Les résultats montrèrent qu'il y eut 11 améliorations nettes, soit 36 %, et une seule aggravation (3 %). Les 19 autres malades étant restés stationnaires (61 %). Donc, environ 1/3 des malades s'améliorent et 2/3 conservent des images radiolo-

giques non modifiées. Mais les lésions de départ étaient graves : 2/3 de stade III de la classification de la N. T. A. contre 1/3 de stade II chez les malades traités.

L'examen de l'aspect radiologique que présentaient, au début, les onze malades améliorés, révèle qu'il y avait parmi eux : 3 Trudeau II (n° 31 - 39 - 45)

8 Trudeau III (n° 1 - 6 - 12 - 16 - 27 - 46 - 49 - 52)

soit 3 sur 7 des Trudeau II traités (45 %) et 8 sur 25 des Trudeau III (33 %).

RESULTATS BACTERIOLOGIQUES : (Tableaux 7 à 10 - Figures 8 à 10)

L'exposé des résultats bactériologiques est rendu difficile par les conditions mêmes de l'essai qui n'admettait pas de limite fixe à la durée du traitement : l'arrêt étant décidé sur des critères bactériologiques individuels, le nombre des malades traités a donc été en s'amenuisant tout au long de l'expérimentation. Les résultats globaux donnés par les examens pratiqués à chaque date sont donc conditionnés par le nombre de sujets recevant, à cette époque, la thérapeutique, et la comparaison avec les chiffres trouvés antérieurement, n'est qu'un reflet approximatif de ce qui se passe réellement. D'autant plus que, d'une part, les interruptions ont eu lieu dans 2 cas totalement différents (négativation ou résistance) et que, d'autre part, elles interviennent avec un certain retard, variable selon les conditions bactériologiques de chacun (nécessité d'un titrage indirect par exemple) par rapport à l'apparition de la résistance ou à la disparition des bacilles.

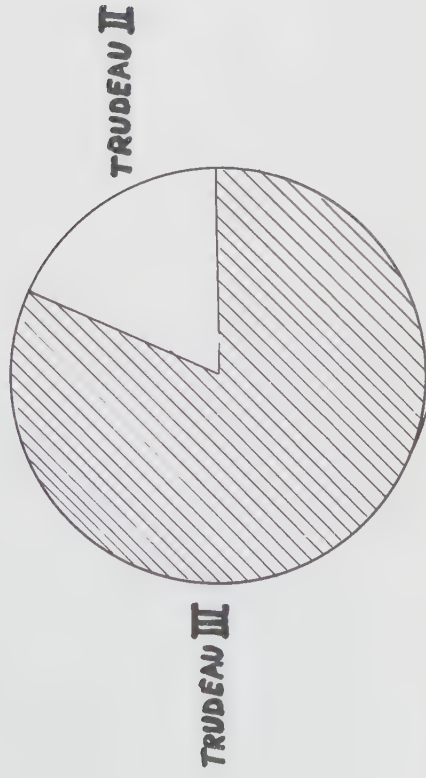
La plupart des tableaux et des figures indiquent simplement que, à un délai donné après le début, tel nombre d'examens a été pratiqué et qu'ils ont donné tel résultat d'ensemble. Néanmoins, la succession de ces "flashes" donne une idée du déroulement des phénomènes, notamment au cours des deux premiers mois pendant lesquels aucune interruption n'est intervenue.

Dans la plupart des cas, l'évolution n'est étudiée que pendant les 90 ou 150 premiers jours, car c'est dans ces périodes que les transformations majeures interviennent et qu'après cette date, le nombre des malades restants est trop faible pour se prêter à graphiques ou statistiques.

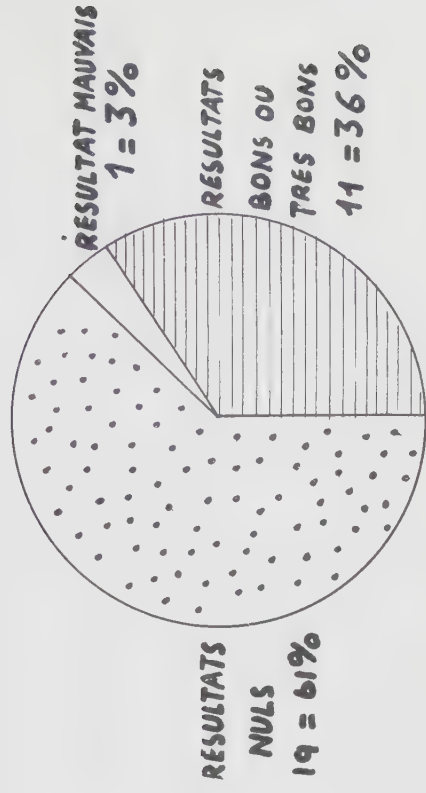
Enfin, un bilan récapitulatif des résultats individuels est dressé, l'essai terminé, tenant compte de tous les sujets inscrits

EVOLUTION RADIOLOGIQUE FIGURE 7

LESIONS DE DEPART (TRUDEAU)



EVOLUTION APRES 4 MOIS
31 MALADES



RESULTATS BACTERIOLOGIQUES

EXAMENS DIRECTS

Tableau n°7.

Nombre de jours	Total des malades	Négatifs	Restés positifs	Redevenus positifs	Pas d'examens
15	33	1	2		30
30	33	12	20		1
45	33	16	11	4	2
60	33	21	7	3	2
75	29	21	1	5	2
90	26	19		6	1
105	22	18		3	1
120	22	16		5	1
135	17	13			4
150	13	12			1
165	10	4		1	5
180=6e mois	8	4			4
7e mois	7	4			3
8e mois	4	4			
9e mois	1	1			
10e mois	1				1

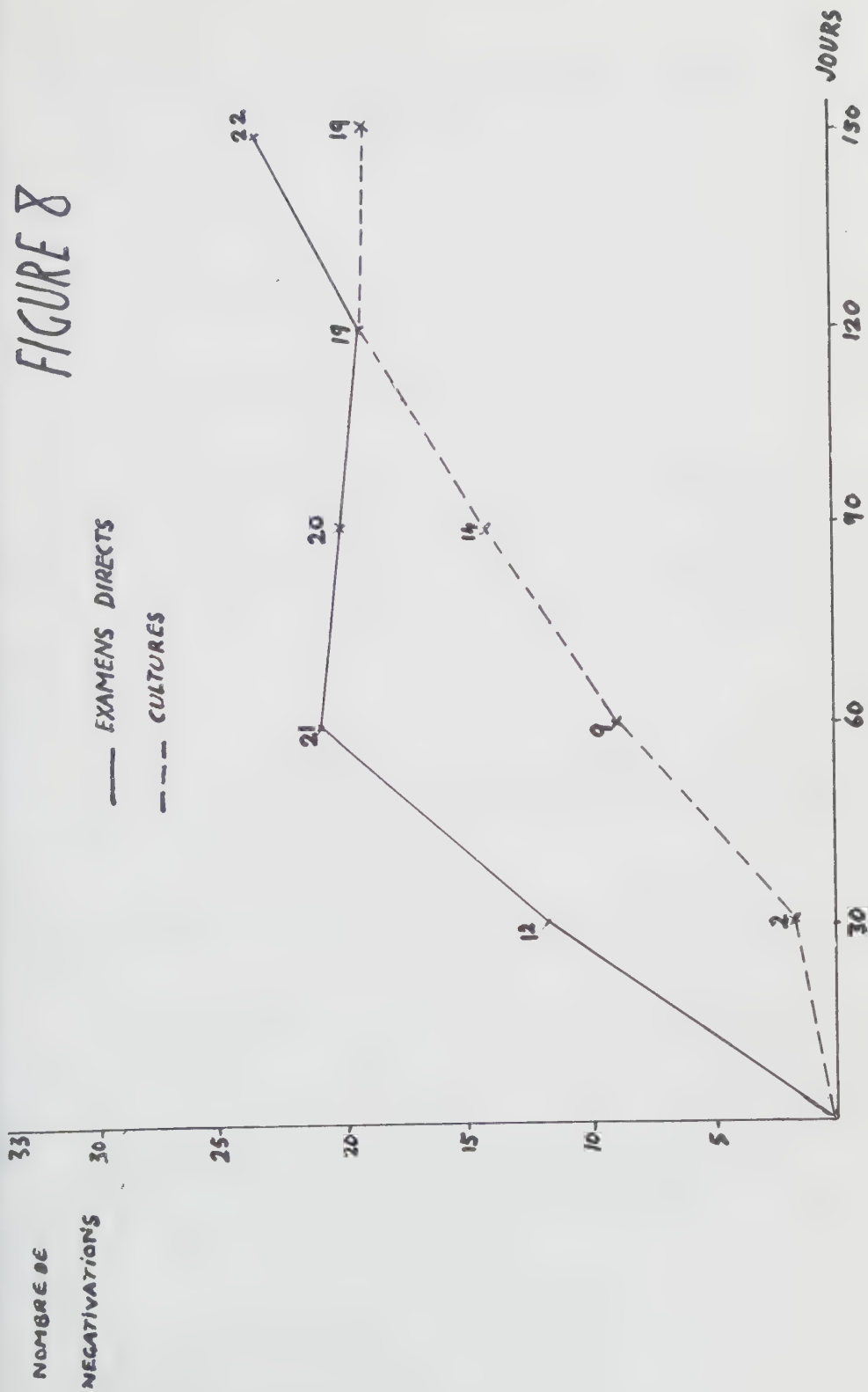
NEGATIVATIONS - CULTURE

Tableau n°8.

Nombre de jours	Total des malades	Culture négative	Culture restée positive	Culture repositivée	Pas de cultures(★)
30	33	2	31		
45	33	3	30		
60	33	9	23		1
75	29	11	17	1	
90	26	13	9		4
105	22	15	4	3	
120	22	17	2	2	1
135	17	9	1	3	4
150	13	10	1	1	1
165	10	5		0	5
6e mois	8	5		1	2
7e mois	7	1		2	4
8e mois	4	2		0	2
9e mois	1	1			
11e mois	1				1

(★) : Il s'agit de malades qui, pour une raison variable, n'ont pas eu à une date donnée de culture pratiquée, mais dont l'évolution peut cependant être jugée par les examens antérieurs ou ultérieurs qu'ils ont subis.

FIGURE 8



au début, de leur évolution et de la date d'apparition de la résistance ou de la négativation, des courbes permettent de suivre la vitesse de survenue de ces 2 phénomènes.

EXAMENS DIRECTS :

Après un mois de traitement, il y a 12 négativations, soit 36 %, après 2^e mois 21, soit 64 %, le nombre total de patients étant resté le même pendant ce laps de temps.

Parallèlement, le nombre de malades restés positifs décroît et devient nul au 90^e jour.

A partir du 45^e jour, surviennent des repositivations dues pour une part à la richesse moins grande de l'expectoration en B.K. : ceux ci n'apparaissent donc qu'occasionnellement et transitoirement, l'évolution ultérieure étant la négativation ; mais ces repositivations peuvent correspondre aussi à la montée de la résistance à l'I.N.H. venant amenuiser l'influence de la thérapeutique et elles seront, bien entendu, dans ce cas définitives.

CULTURES :

Ces conclusions valent aussi pour les cultures. Les négativations sont plus à apparaître, leur taux augmente également de façon plus régulière (Figure n°8).

Au 60^e jour, 30 % des cultures seulement sont négatives et la négativation la plus tardive à apparaître survient au 165^e jour (n° 27).

Le nombre de négativations définitives (c'est-à-dire maintenues ultérieurement) apparues lors de chaque bilan est donné par le tableau n° 9 et la figure n° 9 : c'est le reflet le plus exact de l'évolution des négativations.

De même qu'à l'examen direct, on retrouve les repositivations qui affectent ici moins de cas, et que le titrage à l'I.N.H. pratiqué, permet de rattacher de façon précise à leur cause. Il est donc intéressant de les détailler :

au 75ème jour	n° 29	(qui était négatif au 60e jour pour (la première fois. (Cette repositivation correspond (avec l'apparition de résistance à (l'I. N. H.
au 105ème jour	n° 29 n° 53	(Culture toujours sensible à l'I. N. H. (Cultures à 120, 150 et 165 jours (négatives
	n° 23	(Etait négatif aux 60e, 75e et 90è (jours. (Culture sensible à l'I. N. H. au (105e jour. (Culture au 120e jour négative.
au 120ème jour	n° 29 n° 36	(était négatif au 105e jour (C 120 positive et I. N. H. -R. (Voir plus loin.
au 135ème jour	n° 29 n° 27	(était négatif au 120e jour (C+ et I. N. H. sensible aux 135 et (150e jour. Négative définitivement (et tardivement à partir du 165e (jour.
au 150 ème jour	n° 27	
aux 6ème et 7ème mois :	n° 36 - 44 - 46	cf. plus loin.

APPARITION DE RESISTANCE A l'I. N. H. : Tableau n°10 Figure n°10.

Les deux premières interviennent dès le 30e jour, la dernière au 135e jour.

C'est entre le 45e et le 60e jour que survient le plus grand nombre de résistances nouvelles (4) comme le montre les résultats des cultures effectuées au début du 2ème mois. Au 45e jour, 1/3 de l'ensemble des résistances est apparu, au 75ème, il s'agit alors de plus des 2/3.

NEGATIVATIONS

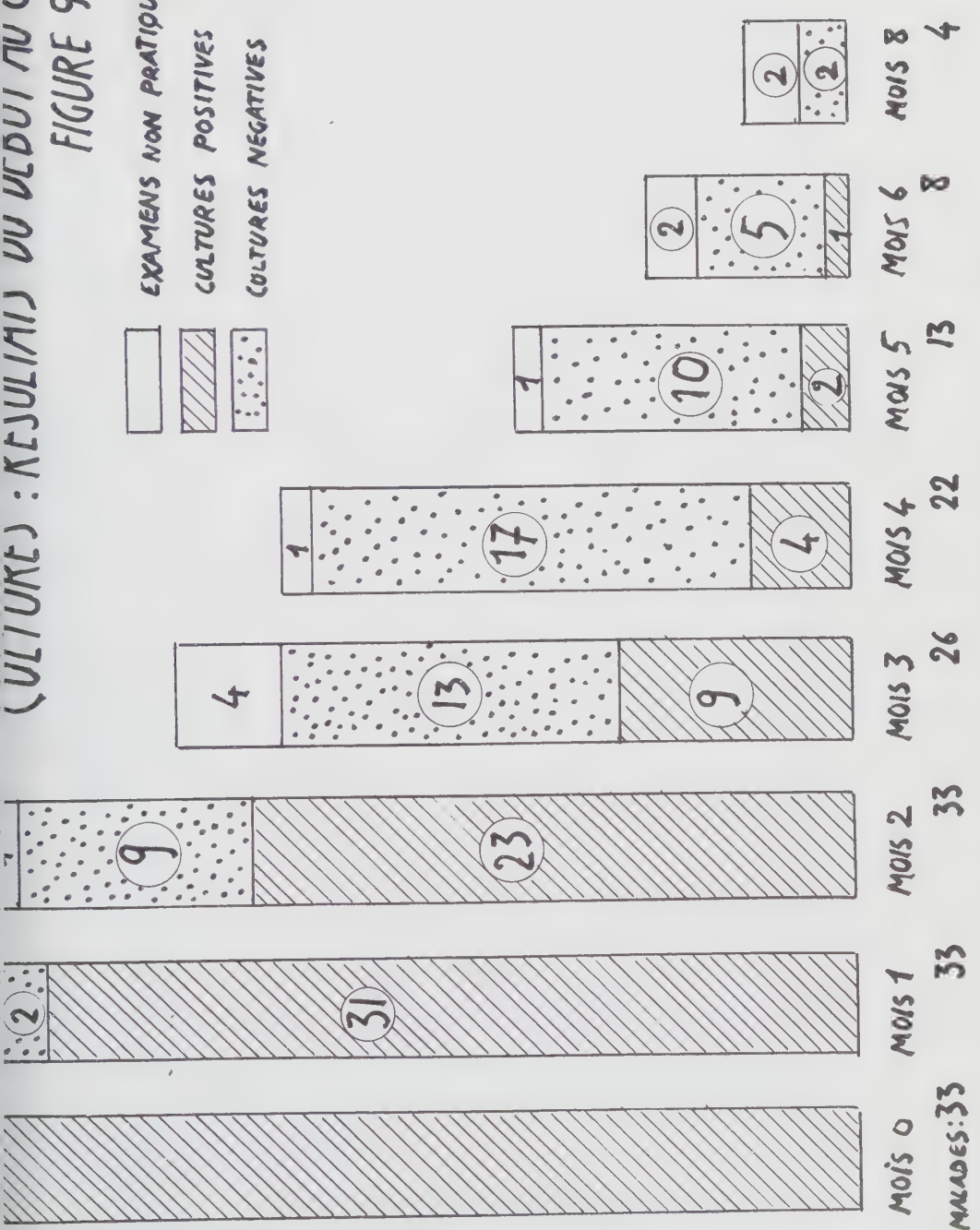
Tableau n° 9.

Date	Apparition de la négativation		Total des négativations apparues à la date de :	% au total des négatifs
	n° expérience	Total		
30 jours	10 - 16	2	2	11
45	49	1	3	16, 5
60	3 - 9 - 19 - 23	4	7	38, 5
75	45 - 52	2	9	49, 5
90	1 - 2 - 39	3	12	66
105	6 - 12 - 31	3	15	82, 5
120	5 - 53	2	17	93, 5
135				
150				
165	27	1	18	100

(CULTURES) : RESULTATS DU DEBUT AU 0 11013

FIGURE 9

EXAMENS NON PRATIQUÉS
CULTURES POSITIVES
CULTURES NEGATIVES



OMBRE DE MALADES: 33

Tableau n° 10

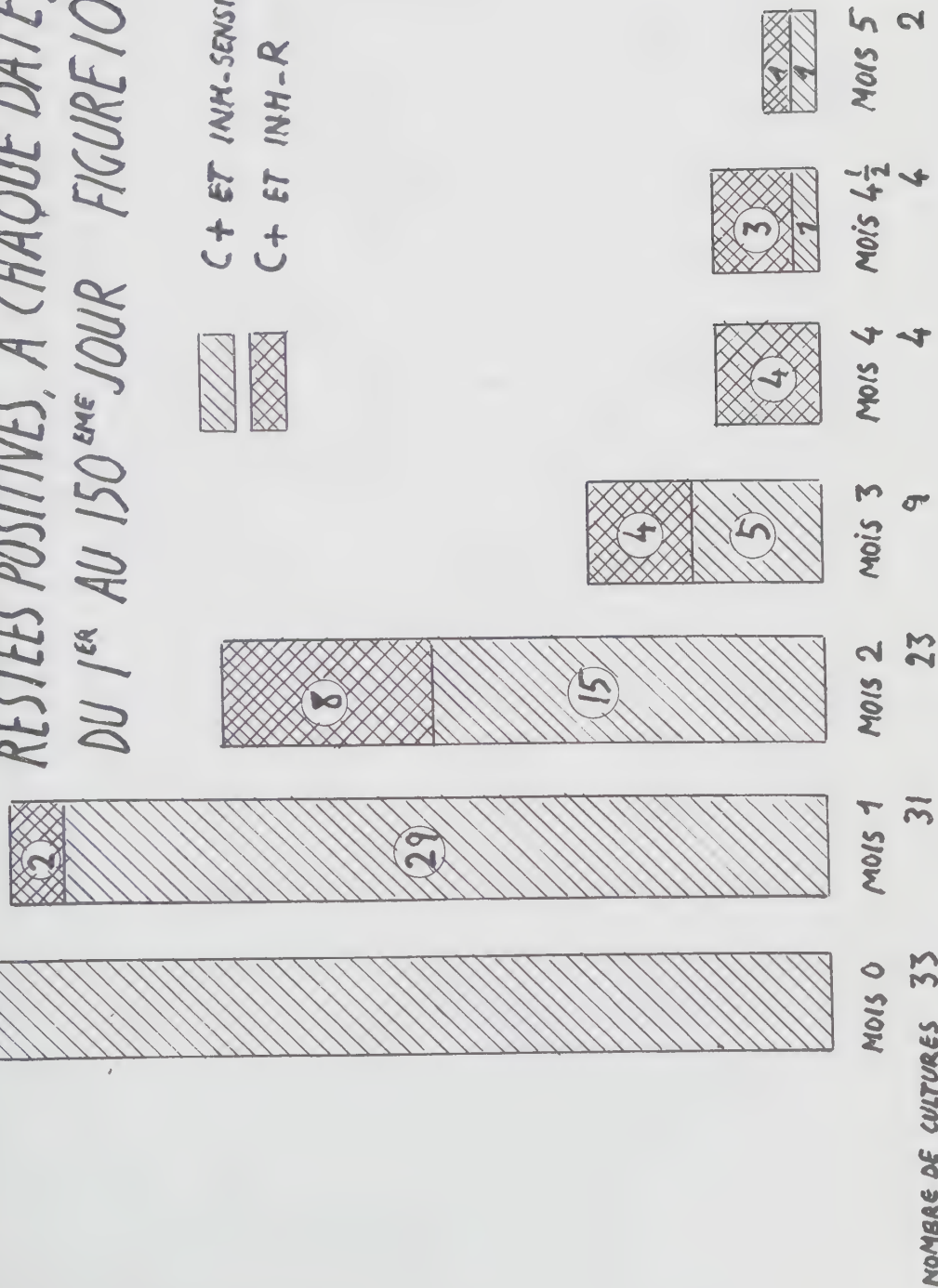
TESTS DE SENSIBILITE A L'INH
APPARITION DE LA RESISTANCE A L'INH

	Total des cul. positif	INH sensi- bles	INH-R	Première culture résistante		Nombre de ré- sistances ap- parues à la date de	% du nombre des Résistants	% du total des malades
				N° Expérience	Nombre			
30	31	29	2	26 - 47	2	2	15,2 %	6,6 %
45	30	26	4	22 - 48	2	4	30,4 %	13 %
60	23	15	8	4-30-42-50	4	8	61 %	24,2 %
75	18	11	7	29 - 44	2	10	77 %	30 %
90	9	5	4	36	1	11	84,7 %	33 %
105	7	3	3	21	1	12	92,2 %	36 %
120	4	0	4	-	0	12	92,2 %	36 %
135	3	0	3	46	1	13	100 %	39,3 %
				Total des INH- R	13			

L'ÉVALUATION DE LA SENSIBILITÉ À L'INHIBITION DES CROISSANCES

RESTES POSITIVES, A CHAQUE DATE, DU 1^{ER} AU 150^{EME} JOUR FIGURE 10

C + ET INH-SENSIBLE
C + ET INH-R



NOMBRE DE CULTURES

NEGATIVATION ET I. N. H. RESISTANCE :

La comparaison du déroulement dans le temps de la conversion de l'expectoration et de la montée des résistances secondaires, montre que si, au terme de l'expérimentation, il y a environ 60 % de négativés et 40 % de résistants, ces 2 évolutions se font dans le temps à des vitesses différentes ; Les résistances apparaissent le plus rapidement. Au 60^e jour 38 % des malades dont l'évolution sera favorable sont négativés, mais 61 % des résistances secondaires sont déjà apparues. Au 90^e jour, il s'agit respectivement de 66 % et 84, 7 %. La dernière résistance apparaît au 135^e jour, la dernière négativation au 165^e jour.

Il faut maintenant revenir plus en détail sur le cas de 3 malades (n° 36 - 44 et 46). Ils ont en commun d'avoir vu leur traitement prolongé après l'apparition de résistance à l'I. N. H., celle-ci étant survenue sur un très petit nombre de colonies. De ce fait, il avait paru légitime de poursuivre la thérapeutique qui pouvait s'avérer suffisante pour obtenir une négativation définitive.

- n° 36
- | | |
|--|---------------------------------------|
| | (Examen direct négatif. |
| au 91 ^e jour | (Culture positive (51 colonies) et |
| | (I. N. H. R. |
| au 107 ^e jour | B. K. = 0 C = 0 |
| au 120 ^e jour | B. K. = 0 C + 50 colonies INH-R. |
| au 135 ^e , 170 ^e , 191 ^e , 205 ^e jours : | B. K. = 0 C = 0 |
| au 220 ^e jour | B. K. = 0 C + <u>2 colonies</u> chan- |
| | gement de traitement. |
- n° 44
- Bacilloscopies et cultures sans cesse positives jusqu'au 75^e jour.
- | | |
|---|---------------------------------------|
| au 75 ^e jour. | (B. K. = 0 C + mais nécessité |
| | (d'un titrage indirect à l'I. N. H. |
| | (qui montre alors, une résistance. |
| | (En attendant le résultat de ce ti- |
| | (trage, le traitement est poursuivi. |
| aux 90 ^e - 105 ^e - 120 ^e - 135 ^e - 150 ^e jours : | |
| | B. K. = 0 C + et titrages indirects. |
| au 165 ^e jour | B. K. + C = 0 |
| aux 180 - 195 ^e jour | B. K. = 0 C = 0 |

au 208e jour	(B.K. = 0 Culture + 3 colonies sur (5 tubes.
220e et 250e jours	(B.K. = 0 C = 0 changement de trai- (tement.
<u>n° 46</u> 60e - 75e - 90e -	(B.K. = 0 C = 0
105 e - 120e jours	(
130e jour	B.K. = 0 C + 45 colonies I. N. H. -R.
135e jour	B.K. = 0 C = 0
150e jour	B.K. = 0 C = 0
200e jour	(B.K. + C + I. N. H. -R. Change- (ment de traitement.

En conclusion, on peut dire que lorsqu'il a été décidé d'interrompre le traitement, 1 sujet (44) était négativé, les 2 autres (36 et 46) étant positifs. Mais on voit ce que ces conclusions ont d'arbitraire. Que serait-il advenu dans chaque cas, si on avait malgré tout continué ? Aurait-on obtenu finalement une négativation ou au contraire, aurait-on assisté à une remontée du nombre des colonies et de la fréquence des examens positifs ?

Ce sont là des cas limites où malgré la résistance une négativation est peut être possible. Néanmoins dans le bilan définitif, ils seront comptés comme positifs et résistants, conclusion qui est certes sévère, mais néanmoins bactériologiquement exacte.

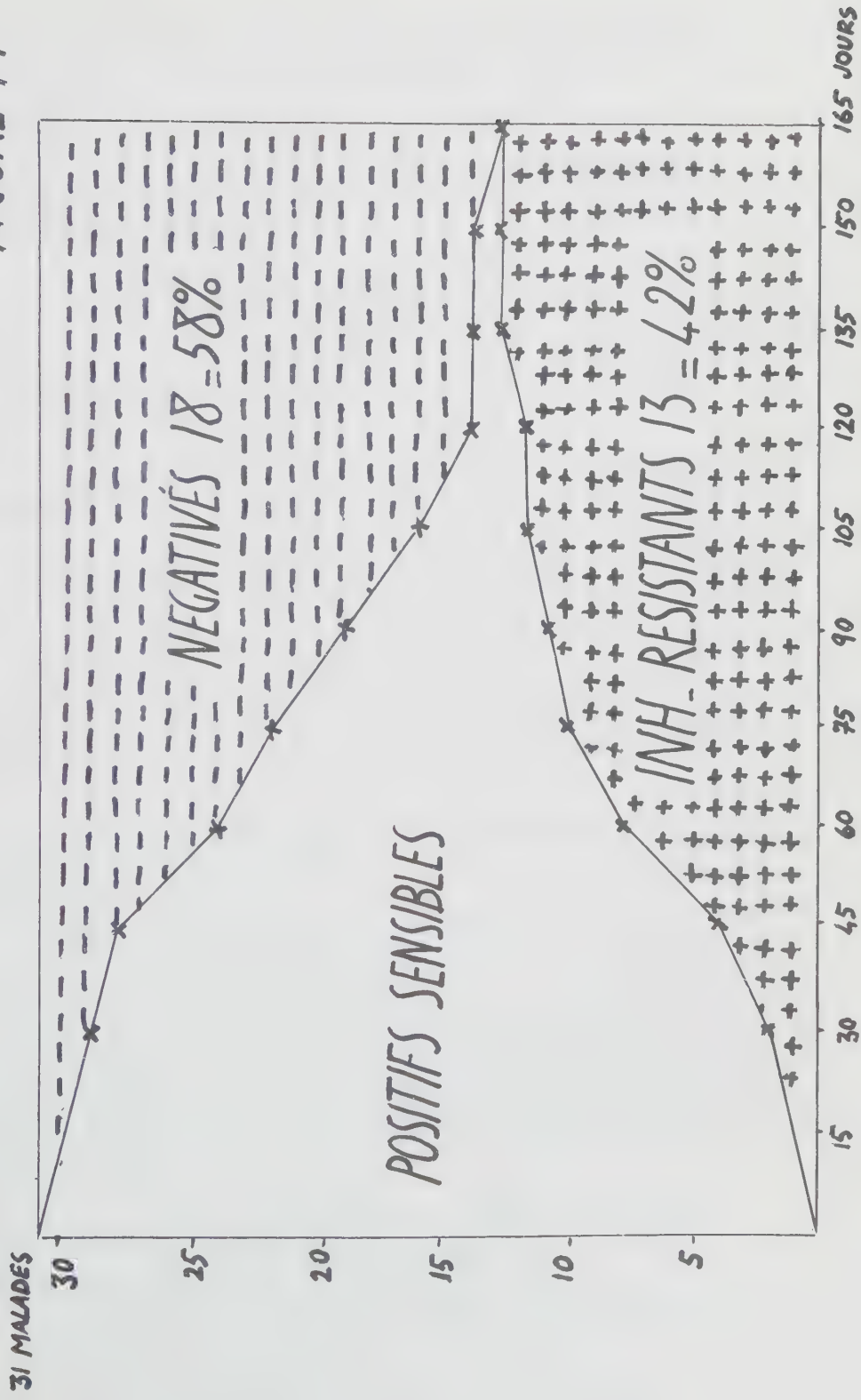
BILAN GENERAL : (Figure n° 11)

De ce bilan récapitulatif, il faut exclure deux des 33 malades, n° 15 et 35, non coopérants, ayant disparu trop tôt pour qu'il soit possible de conclure dans leur cas.

Parmi les 31 malades restants, il y a, à la fin, 18 négativés et 13 résistants (compte tenu des 3 sujets dont il vient d'être fait mention). La courbe n° 11, récapitule les tableaux n° 9 et 10 en donnant à chaque intervalle de temps la situation exacte de chacun des malades, qu'il soit encore ou non en traitement, par rapport aux 3 éventualités possibles :

- positif et sensible,
- positif et devenu résistant à l'I. N. H.,
- négativé (date de la conversion de l'expectoration).

FIGURE 11



C'est cette courbe principalement qui servira à établir la comparaison entre cette thérapeutique et d'autres, déjà expérimentées ici.

COMPARAISON ENTRE L'EVOLUTION RADIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE : (Tableau n° 11)

Sur 11 résultats radiologiques bons ou très bons, une seule apparition de résistance (n° 46).

Des 18 malades présentant des images radiologiquement non améliorées : 8 sont négatifs, 10 sont devenus résistants (dont les n° 36 et 44).

La seule aggravation radiologique enfin s'accompagne de résistance (n° 30).

D'autre part, les malades très améliorés radiologiquement sont aussi ceux qui se négativent le plus vite (avant le 105^e jour).

Donc il y a un parallélisme entre l'évolution radiologique et bactériologique, les résultats de l'une confirmant ceux de l'autre, mais la bactériologie permet une étude plus fine du devenir des malades et une appréciation plus exacte aussi, car la moitié des négatifs sont peu ou pas améliorés radiologiquement.

EVOLUTION SELON LA GRAVITE DES LESIONS RADIOLOGIQUES DE DEPART : (Tableau n° 12).

Cette comparaison montre la valeur approximative mais réelle de la radiologie dans l'établissement d'un pronostic pour chaque malade. Dans le cas présent, on est certes en présence de 2 groupes (Trudeau II et Trudeau III), qui comptent un nombre très différent de malades, néanmoins les pourcentages établis à l'intérieur de chaque groupe montrent que les résultats les meilleurs, tant radiologiques que bactériologiques sont obtenus dans la série des malades dont l'atteinte radiologique était au début la plus faible.

EVOLUTION RADIOLOGIQUE ET BACTERIOLOGIQUE DES MALADES STREPTO - R ET TRAITES :

Sept malades présentant au départ une sensibilité diminuée

ou une résistance à la Streptomycine, ont néanmoins été traités par le D. P. T. associé à l'I. N. H. Ils sont étudiés dans un chapitre particulier non parce que cette Streptomycino-résistance de départ devait modifier l'issue du traitement par rapport aux malades Streptomycino-sensibles, mais parce que, dans ce cas, la non négativation suivie d'une I. N. H.-résistance, compliquait le problème thérapeutique ultérieur.

Evolution

		Radiologique	Bactériologique
Sensibilité diminuée à la Strepto.	(3	nulle	C négatif 75 J.
	(16	B ou T. B.	C négatif 30 J.
	(45	B ou T. B.	C négatif 75 J.
Streptomycino-Résistants.	(27	B ou T. B.	C négatif 165 J.
	(31	B ou T. B.	C négatif 105 J.
	(42	nulle	I. N. H. -R au 60e J.
	(49	B ou T. B.	C négatif 45 J.

Donc, tous sauf un se sont négativés, ont une évolution favorable et n'ont pas créé de difficulté particulière. Le seul devenu I. N. H. -résistant sera étudié ultérieurement avec l'ensemble des I. N. H. -R.

COMPARAISON DES RESULTATS RADIOLOGIQUES ET BACTERIOLOGIQUES OBTENUS AVEC LES 2 TYPES DE TRAITEMENT :

La thérapeutique prescrite n'a en effet pas été exactement la même tout au long de l'expérimentation :
Les 18 premiers malades traités ont reçu une dose de charge de 6 ml de D. P. T. injectable, quotidiennement pendant une semaine après quoi débutait un traitement d'entretien de 2 injections hebdomadaires de 10 ml. Ultérieurement, le principe de la dose de charge fut abandonné et les 15 malades suivants reçurent dès le début le D. P. T. de façon discontinue, 2 fois par semaine. Ces deux modalités, appelées respectivement type I et type II, n'ont pas été, jusqu'à présent, dissociées dans la présentation des résultats, néanmoins leur étude séparée et comparative s'avérerait intéressante, afin de déterminer quel était le meilleur régime thérapeutique. Cette comparaison porte sur 3 points :

Résultats radiologiques
Négativation de l'expectoration
Apparition de la résistance.

COMPARAISON ENTRE LES RESULTATS RADIOLOGIQUES ET BACTERIOLOGIQUES

Tableau n° 11

RADIO	N E G A T I V A T I O N S										I N H - R							
	30j.	45j.	60j.	75j.	90j.	105j.	120j.	135j.	150j	165j.	30j.	45j.	60j.	75j.	90j.	105j	120	135
BONS ou TRES BONS																		
11	1	1	0	2	2	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
NULS 18	1	0	4	0	1	0	2	0	0	0	1	2	3	2	1(36)	1	0	0
MAUVAIS 1													1					

EVOLUTION SELON LA GRAVITE DES LESIONS
RADIOLOGIQUES DE DEPART

Tableau n° 12

	Evolution Radiologique			Evolution Bactériologique		
	TB +++	B ++	Médiocre-Nul + o	Mauvaise	Négativation	INH - Résistance
	N	% du nombre de malades de chaque série	N	%	N	%
Trudeau II 7 malades	3	43 %	4	57%	5	71,5 %
					2	28,5 %
Trudeau III 24 malades	8	33 %	15	61 %	13	54 %
				5 %	11	46 %

Du point de vue radiologique, rien de déterminant n'est trouvé en faveur de l'un ou l'autre type les chiffres étant très voisins dans chacune des catégories.

Plus intéressante est la bactériologie (tableau 13).

Les négativations obtenues sont au nombre de 12 parmi les 17 malades du type I, soit 70 %. Elle ne sont que 6 parmi les 14 sujets ayant reçu le second type de traitement (43 %). Les résistances apparues représentent 30 % des types I et 57 % des types II. De plus, 8 des 13 résistances créées par ce traitement appartiennent à la 2ème catégorie, pourtant la moins nombreuse.

Il pourrait donc sembler que le traitement dans sa première forme, comprenant dose de charge, était plus favorable, car c'est dans ce groupe de malades que l'on trouve le plus grand nombre de négativations et le moins de résistances. Mais ce phénomène porte sur 2 séries très petites de malades et le calcul statistique (P plus grand que 0,05) montre que ces différences, pourtant, à première vue, frappantes, ne sont pas significatives et peuvent être attribuées au hasard.

TOLERANCE :

Elle a été très bonne dans son ensemble. Seuls ont été à déplorer : un accident minime avec vomissement, anorexie et accès fébrile survenu quatre mois après le début du traitement, le jour de l'injection et attribuée par le malade au D.P.T. et enfin, 3 abcès de la fesse. L'un d'entre eux ne s'est signalé que par douleurs et gonflements transitoires, les 2 autres par contre, une fois incisés ont donné issue à une assez grande quantité de D.P.T. Cependant, l'une de ces deux fois, il s'est agi d'un malade ayant reçu une dose de charge quotidienne de 10 ml au lieu des 6 ml. prescrits.

On peut donc conclure que la tolérance du produit permettrait une utilisation large dans la population, sans risques graves pour les patients.

DEVENIR ULTERIEUR DES MALADES :

Il est bien évident, qu'il se présente sous un jour très différent selon que le malade à la fin de son traitement était, ou non, négativé. Dans le premier cas, il ne s'agissait que de consolider un résultat favorable déjà acquis, dans l'autre, au contraire, de négativer un tuberculeux devenu isoniazide résistant. Il faut donc examiner séparément chaque catégorie.

EVOLUTION DES SUJETS ISONIAZIDO RESISTANTS : (tableau 14)

Il s'agit de 13 malades dont l'un présentait en outre, dès le départ, une résistance à la streptomycine. L'interruption s'est faite à un temps variable après l'apparition de la résistance, quasi immédiate chez l'un, quinze jours après chez un autre, un mois plus tard chez six d'entre eux, deux mois plus tard chez deux autres, plus tardivement encore chez ces trois patients dont il a été fait état plus haut. (36 - 44 - 46).

Le traitement de rattrapage a comporté au moins, 3 antibiotiques auxquels les tuberculeux étaient encore sensibles, assez souvent l'I.N.H. a été maintenu malgré la résistance. Le seul sujet bi-résistant a reçu P.A.S. + éthioniamide + cyclosérine + kanamycine.

Grâce à cette seconde thérapeutique, une négativation solide, prouvée par la culture a été obtenue chez 7 d'entre eux.

Dans deux cas, l'examen optique de l'expectoration n'a pas montré de BK mais les malades ont disparu trop tôt pour que des cultures aient pu être faites, un autre a été perdu de vue sitôt le premier traitement interrompu. Les 3 derniers enfin, viennent juste de recevoir une nouvelle chimiothérapie, ils ne présentaient qu'irrégulièrement des BK cultivables lors de leur changement.

EVOLUTION DES SUJETS SENSIBLES :

Là, il importait surtout de savoir si la négativation obtenue par D.P.T. + I.N.H. allait être durable et se maintenir après l'instauration d'une thérapeutique de consolidation. Et, si une rechute se produisait, les bacilles expectorés seraient-ils encore sensibles ?

Sur les 18 malades négativés :

- 2 ont continué à prendre D.P.T. + I.N.H. (52 et 53)

- 13 ont reçu une antibiothérapie comprenant :

	(I.N.H. seul
soit	(I.N.H. + éthioniamide
	(Strepto. + I.N.H.
	(Strepto. + I.N.H. + éthioniamide

Les 3 autres ont été perdus de vue sitôt leur sortie de l'expérimentation.

COMPARAISON DES RESULTATS BACTERIOLOGIQUES DONNES
PAR LES TYPES I ET II DE TRAITEMENT

Tableau n° 13

	N E G A T I V A T I O N S										I N H - R						
	30	45	60	75	90	105	120	135	150	160	30	45	60	75	90	105	135
Type I	2		4		2	2	1			1	1	1	1	1		1	
Total 17						12								5			
Type II		1		2	1	1	1				1	1	3	1	1		1
Total 14						6								8			

Manquent 15 et 35 : traitement insuffisant car non coopération.

EVOLUTION DES INH - R

Tableau n° 14

N°	Date de survenue de INH - R	Date changement traitement	Traitement ultérieur	Négatation intervenue le	Toujours positif
4	60e jour	95e jour	Strepto+PAS+ éthioniamide	cultures après 4 et 8 mois négatives	
21	105e jour	135e jour	Strepto + PAS + éthioniamide	culture après 4 mois négative	
22	45e jour	60e jour	Strepto+PAS+ cyclo-éthioniamide	culture après 4 mois et 11 mois	
46	135e jour	200e jour	Strepto+éthioniamide+INH	vient d'être changé de traitement	
47	30e jour	80e jour	Strepto+PAS+Cyclo+ INH + éthioniamide	disparaît après 2 mois 1/2. Bactérioscopies négatives. Pas de C	
48	45e jour	75e jour	Strepto+PAS+ éthioniamide+Cyclo + INH	culture après 5 mois négative	
50	60e jour. Sensibilité suspecte dès le 30e jour	60e jour	Strepto+PAS+éthioniamide+INH	culture après 4 mois négative	

En général, ces malades ont cessé de consulter à des dates variables :

- au	90ème jour	1 malade
-	120ème jour	2 malades
-	130ème jour	2 malades
du	140ème jour au 165ème jour	3 malades
au	200ème jour	2 malades
	240ème jour	1 malades
	360ème jour	1 malades

6 sont encore en traitement : après 6 mois	1
9 mois	1
12 mois	1
18 mois	3

A l'heure actuelle, aucune rechute n'a encore été observée. Il est probable d'ailleurs que si une reprise évolutive intervenait, tous ces tuberculeux qui, se sentant en bonne santé ont négligé de revenir, se présenteraient à nouveau pour se faire soigner.

3ème P A R T I E

DISCUSSION

Une telle enquête pilote effectuée sur le terrain était nécessaire pour juger de la valeur du D.P.T. comme compagnon de l'I.N.H. Les résultats obtenus, bien qu'ils ne portent que sur un lot restreint de malades, tous dépistés au cours de l'année 1962, permettent d'avoir une idée assez exacte de l'efficacité de cette thérapeutique, sous la forme et aux doses prescrites ici, dans le traitement de la tuberculose marocaine. Toutefois, cette efficacité ne peut être appréciée que comparativement à d'autres types de traitement expérimentés dans les mêmes conditions. Les séries de références seront les 3 lots de malades randomisés au cours des années 1960 et 1961 et soumis respectivement aux thérapeutiques suivantes :

Série I	P.A.S.	15 gr + I.N.H.	300 mg
Série II	I.N.H. seul	400 mg	
Série III	I.N.H. + Ethioniamide associés dans un même comprimé comprenant 166 mg d'éthioniamide et 100 mg d'I.N.H.* La posologie journalière variant entre 3 et 5 comprimés.		

Ces malades subirent une surveillance clinique et radiologique identique à celle qui fut pratiquée pour les patients traités par D.P.T. + I.N.H. Du point de vue bactériologique, cultures et tests de sensibilité ne furent réalisés qu'au début, à 4, 8 et 12 mois. Le traitement, sauf en cas de résistance, se prolongea un an, mais, dans la comparaison actuelle, il ne sera tenu compte que des résultats obtenus à 4 mois.

Le nombre des malades traités dans chaque série fut :

Série I (I.N.H. + P.A.S.)	52, hommes	69 %
Série II (I.N.H. seul)	50, hommes	75 %
Série III (I.N.H. + éthioniamide).	44, hommes	63 %

* présenté par le laboratoire Théraplix sous le nom de 2127 Th.

Répartition par âge :

	15 à 35 ans	35 à 55 ans	plus de 55 ans
Série I (I.N.H. + P.A.S.)	40	11	1
Série II (I.N.H. seul)	32	7	2
Série III (I.N.H. + éthioniamide)	26	16	2

C'est-à-dire que si la répartition par sexe est sensiblement identique dans ces séries que chez le lot des patients ayant reçu du D.P.T., par contre chez les premiers, la moyenne d'âge est légèrement plus faible.

Du point de vue l'importance des lésions radiologiques (selon la classification de la NTA), les patients se répartissaient ainsi :

	T I	T II	T III	Stade IV
Série I (I.N.H. + P.A.S.)	2,5 %	12,4 %	75,3 %	9,8 %
Série II (I.N.H.)	4,9 %	16 %	66,7 %	12,4 %
Série III (I.N.H. + éthioniamide)	1,2 %	27 %	62 %	9,7 %

Donc, s'il existe quelques malades porteurs d'atteintes minimales ou à l'opposé, très étendues, la majorité présente des lésions du stade II ou III avec une proportion qui varie entre 2/3 et 3/4 en faveur du type III.

L'étude de la richesse en bacilles de l'expectoration montre que :

31 % de malades de la 1ère série (I.N.H. + P.A.S.)

29 % de la série II (I.N.H.).

41,5 % de la série III (I.N.H. - éthioniamide)

présentent moins d'1 BK par champ.

Que ce nombre s'élève de 1 à plus de 10 par champ chez :

- 49 % des sujets de la série I
- 58 % des sujets de la série II
- 47,6 % des sujets de la série III

Et qu'enfin, les bacilles sont incomptables dans :

- 19 % de la série I
- 12 % de la série II
- 9 % de la série III

Par rapport au lot de patients traités par D.P.T. + I.N.H., les lésions radiologiques dans ces 3 séries de comparaison sont plus avancées, par contre les expectorations sont moins richement bacillifères. Mais aucune de ces différences n'est telle qu'elle rende toute comparaison impossible ; bien au contraire, cette présentation rapide montre qu'il s'agit du même type de malades et, qu'en 1962 comme au cours des années précédentes, l'état clinique et bactériologique des tuberculeux nouvellement dépistés est resté sensiblement constant.

COMPARAISON DES RESULTATS RADIOLOGIQUES OBTENUS APRES 4 MOIS DE TRAITEMENT :

	Résultats		
	Bons ou très bons.	nuls	Mauvais
Série I (I.N.H. - P.A.S.)	41 %	59 %	
Série II (I.N.H.)	29 %	68 %	3 %
Série III (I.N.H. - éthioniamide)	43 %	55 %	2 %
D.P.T. + I.N.H.	36 %	61 %	3 %

Les résultats radiologiques obtenus avec l'association D.P.T. + I.N.H. sont donc moins favorables qu'avec les 2

autres traitements binaires, mais supérieurs à ceux que donne la monothérapie par l'I.N.H.

COMPARAISON DES RESULTATS BACTERIOLOGIQUES :

Négativations à 4 mois			Cultures négatives
Série I	30	=	68 %
Série II	10	=	24 %
Série III	40	=	78 %
D.P.T. (+ I.N.H. (	17	=	55 %

Nombre de résistances apparues à 4 mois :

Série I	5	=	11,4 %
Série II	27	=	66 %
Série III	1	=	2 %
D.P.T. + I.N.H.	12	=	38,6 %

Ceci confirme les résultats donnés par la radiologie : pour un temps de traitement de 4 mois, l'association D.P.T. + I.N.H. négative 2 fois plus de malades que l'I.N.H. seul, mais nettement moins que le traitement éthionamide + I.N.H. et moins aussi que P.A.S. + I.N.H.

Toujours à 4 mois, le nombre de résistances apparues est plus de 2 fois moindre dans la série D.P.T. + I.N.H. que dans la série II (I.N.H. seul) mais le pourcentage est 3 fois plus fort que dans la Série I. La Série III (éthionamide + I.N.H.) est la plus favorisée et une seule résistance est apparue à cette date.

Au terme de cette période de 4 mois, on peut déjà apporter un jugement quasi définitif sur la valeur respective des diverses thérapeutiques en cause, car selon les séries, 80 à 90 % des malades traités sont à cette date ou négativés ou résistants. L'évolution ultérieure ne viendra que confirmer des résultats acquis.

Il est néanmoins intéressant de comparer les résultats définitifs, c'est-à-dire les différents graphiques qui représentent le bilan général de chaque série. Lors de l'examen de telles courbes, il n'y a pas lieu de tenir compte de la durée du traitement

mais, pour tous les malades suivis et traités, de leur évolution vers la négativation définitive, de la survenue de la résistance à l'I.N.H. ou de la survivance de BK toujours sensibles.

L'étude comparée de ces divers graphiques montre d'abord l'infériorité de la monothérapie par l'I.N.H. qui, pratiquée un an, a laissé 66 % (27 malades) de positifs résistants contre 34 % (14 malades) de négatifs. Si 2 malades restaient positifs et sensibles à l'I.N.H. à 8 mois, il n'y en a plus à 12 mois.

L'association D.P.T. + I.N.H. est déjà plus favorable, puisqu'elle négative 58 % des malades (18) avec seulement 42 % de résistances acquises (13 malades). C'est à 5 mois 1/2 que se négative le dernier malade resté positif et sensible.

Dans la série I (I.N.H. + P.A.S.), sur 34 malades traités 12 mois, 23, soit 67 %, sont négativés, 10 (29 %) sont résistants. Il y avait 4 persistants sensibles (11,8 %) à 4 mois, il y en a encore un à 12 mois.

La série III enfin, compte à 12 mois 72 % de négativés (27 sujets), seuls 2 malades (5 %) sont devenus résistants et les 8 autres qui sont toujours positifs restent sensibles à l'I.N.H.

La lecture de ces résultats achève de prouver que, si le régime thérapeutique qui fut l'objet de cette enquête pilote, est beaucoup moins favorable que l'association I.N.H. + Ethionamide et même que le traitement I.N.H. + P.A.S., les résultats obtenus sont par contre largement supérieurs à ceux de l'I.N.H. seul. Donc, les négativations intervenues ne peuvent être imputées à la seule action thérapeutique de l'I.N.H. et le D.P.T. ici sa valeur en tant que compagnon de l'I.N.H.

Toutefois, il existe une limite à la valeur du D.P.T. en tant que médication associée à l'I.N.H. : en effet, si on considère la sensibilité à l'I.N.H. des malades restés positifs dans chacune des séries comparées ci-dessus, on constate que, s'il n'y a que 9 % de résistances avec éthioniamide + I.N.H., et 45 % avec l'association I.N.H. + P.A.S., par contre tous les malades restés positifs au terme de l'expérimentation du D.P.T. présentent une résistance à l'I.N.H. et c'est donc 42 % de malades positifs et résistants à l'I.N.H. qui représentent le "passif" du traitement par D.P.T. + I.N.H.

Dans l'apparition de cette résistance, on peut invoquer le rôle des injections discontinues de D.P.T. à un rythme trop lent pour assurer constamment un taux sanguin suffisant, associées

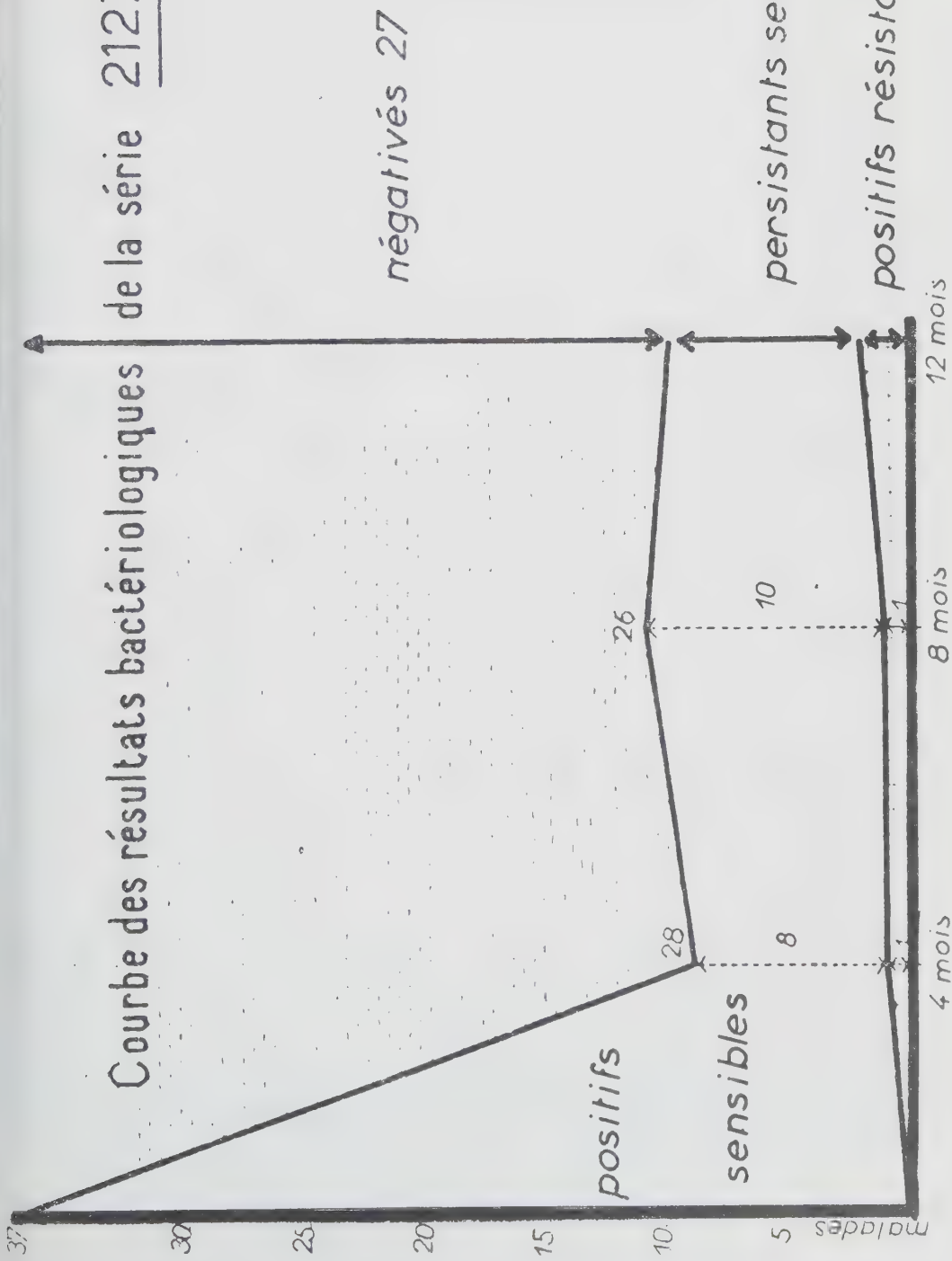
à l'I.N.H., qui lui, était pris quotidiennement. Que se passerait-il si les malades en avaient reçu des injections quotidiennes de même qu'ils prenaient chaque jour de l'I.N.H. ? Une étude de cet ordre pourrait certes être entreprise mais, là, le D.P.T. injectable perd beaucoup de son intérêt, car la nécessité d'injections quotidiennes est une sujétion assez mal supportée par nos malades en ville et irréalisable dans les campagnes. D'autre part, le coût d'un tel traitement serait loin d'être négligeable. Donc, dans ce cas, la Streptomycine serait très largement préférable. Quant à la valeur du D.P.T. comme antibiotique de relais, notamment dans le cas assez fréquent de résistance isolée à la streptomycine, elle rencontre là encore une limitation considérable, car il semble probable qu'il existe une résistance croisée avec la thiosemicarbazone et surtout avec l'éthioniamide, ce qui rendrait dès lors très difficile le "rattrapage" des positifs résiduels.

Toutefois, une incertitude totale persiste sur le devenir du D.P.T. injecté chez nos malades, puisque à des intervalles de temps successifs, ni la quantité de substance active présente au lieu d'injection, ni son taux dans l'organisme n'ont pu être dosés. On peut supposer certes qu'il n'y a pas eu d'effet retard et que le traitement discontinu a été à l'origine des résistances acquises, mais une autre hypothèse est tout aussi valable : L'absorption de la substance injectée est variable selon les sujets : bonne chez certains, elle est quasi nulle chez d'autres et dans ces cas, le traitement se résumerait donc à une monothérapie par l'I.N.H. Des 3 malades ayant présenté des réactions locales défavorables et qui dans deux cas avaient été jusqu'à l'abcédation, deux sont devenus résistants et l'un s'est négativé : il avait, lui, été porteur d'un volumineux abcès dont l'incision avait été nécessaire.

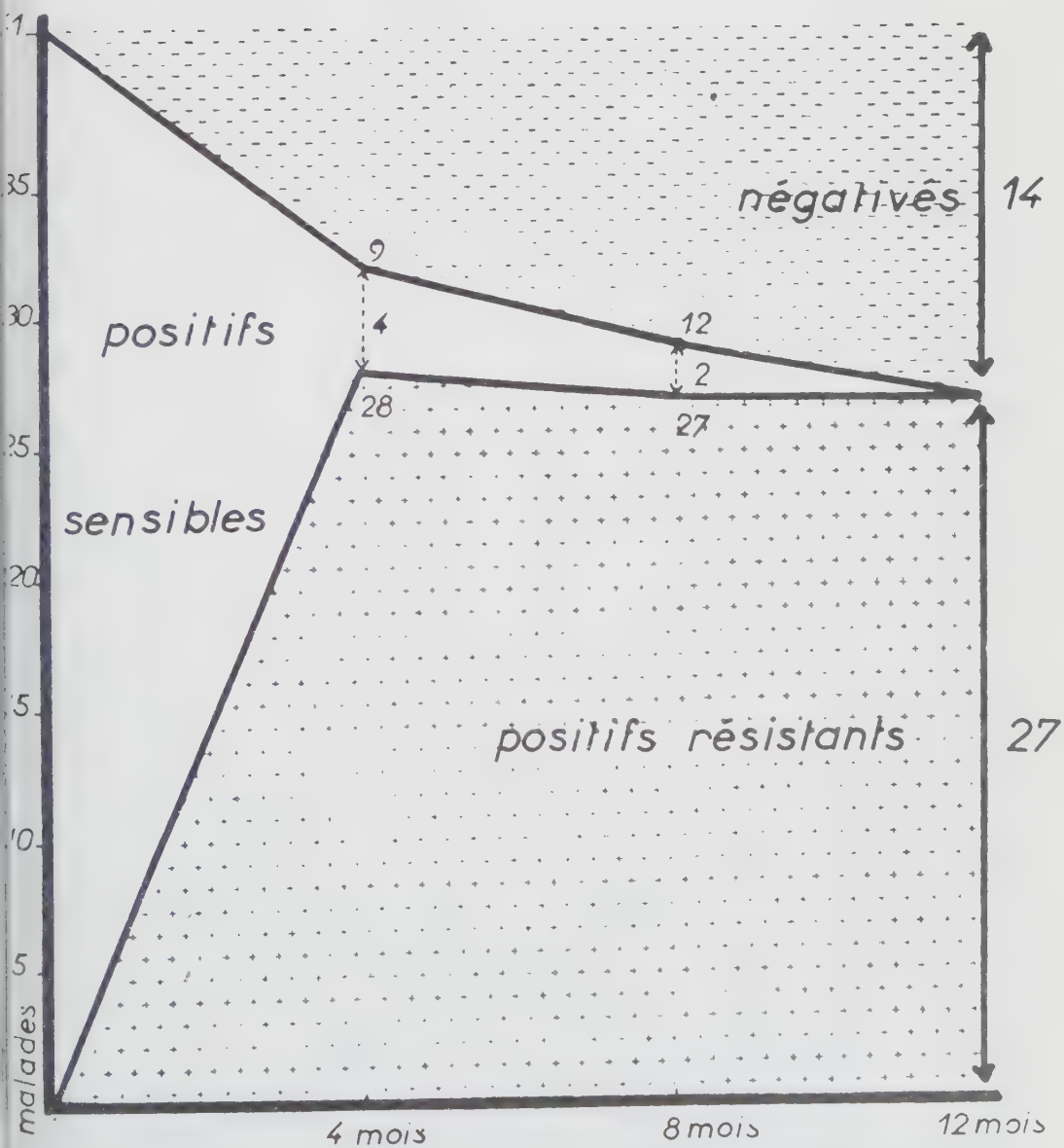
Il est bien difficile de dire, à l'heure actuelle, si c'est au mode d'administration ou à la nature de la suspension qu'incombe l'assez important pourcentage d'échecs, mais il semble au contraire certain que le D.P.T. présente une activité antituberculeuse intéressante.

C'est aux chimistes de trouver maintenant des dérivés voisins plus actifs, mais surtout plus maniabiles qui présenteraient un effet retard à la fois plus important et plus prolongé. Dans les pays en voie de développement où le coût et la facilité d'application sont des facteurs capitaux du traitement, c'est certainement dans cette voie qu'il faut s'orienter et de telles substances peu coûteuses, peu toxiques et possédant de surcroît une activité prolongée seraient d'une grande utilité dans la lutte antituberculeuse.

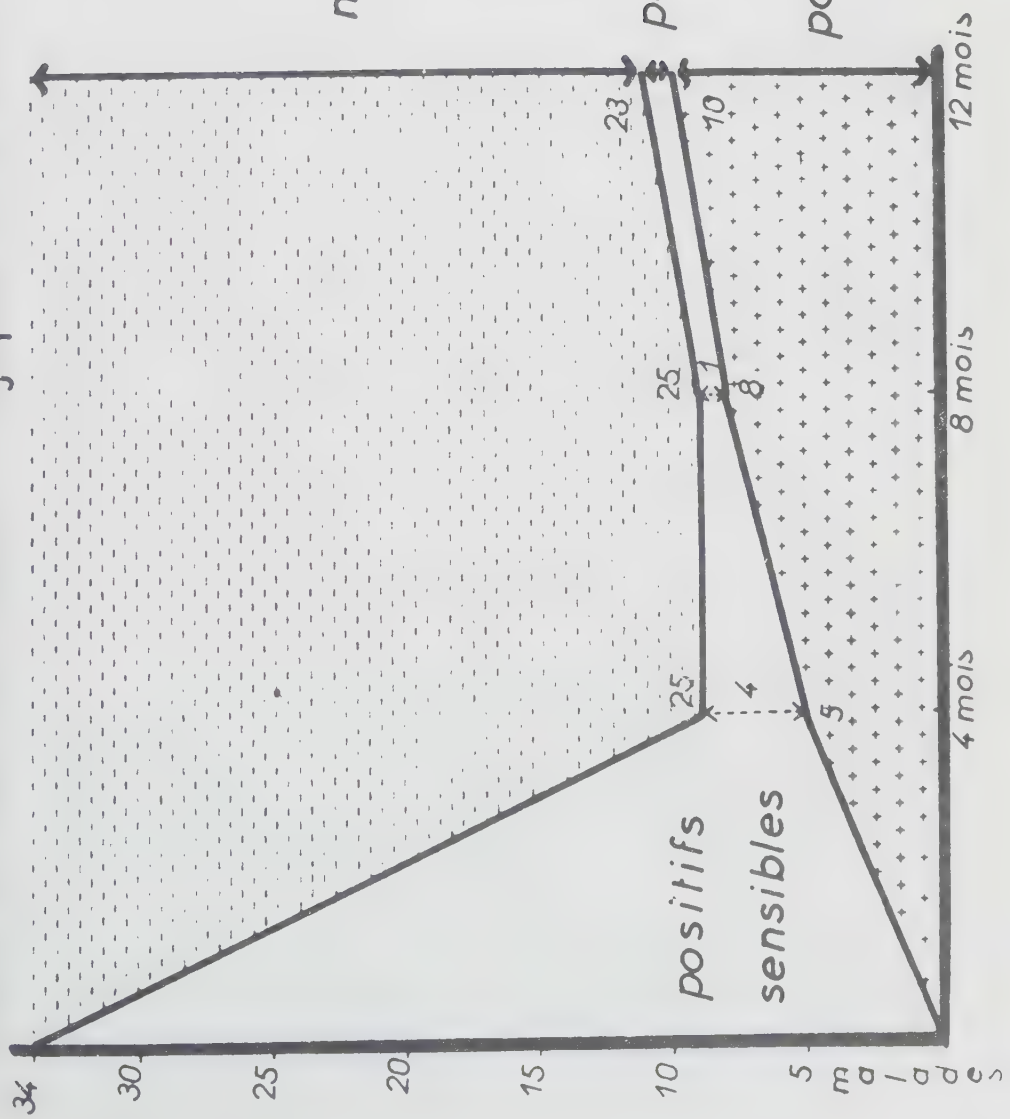
Courbe des résultats bactériologiques de la série 2127 Th



Courbe des résultats bactériologiques de la série INH seul



Courbe des résultats bactériologiques de la série INH + PAS



negatifs 23

persistant sensible 1

positifs résistants 10

positifs

sensibles

4 mois 8 mois 12 mois

En effet, pour traiter les nouveaux cas dépistés, il serait nécessaire de posséder un compagnon de l'I.N.H. dont l'idéal serait qu'il remplit les conditions suivantes :

- prévenir efficacement l'apparition de la résistance à l'I.N.H.
- être peu toxique et peu coûteux.
- enfin, s'il s'agit d'un composé injectable, conserver ces qualités quand il est administré d'une manière discontinue, en prises bi hebdomadaires, ou mieux, hebdomadaires.

Mais il existe un autre aspect du traitement de la tuberculose : celui de malades qu'une chimiothérapie associée assez courte est déjà parvenue à négativer. Pour consolider le résultat obtenu à un moment où le tuberculeux se sentant mieux, risque de cesser de se soigner une substance injectable associée à l'I.N.H. serait précieuse.

C'est sur de tels malades, 25 africains porteurs de tuberculose grave et déjà négativés par un traitement hospitalier triple (streptomycine, I.N.H., P.A.S.) d'une durée de 3 à 5 mois que Darras, au Congo (Léopoldville), a choisi d'étudier la valeur du D.P.T., associé à l'I.N.H. comme traitement ambulatoire de consolidation. Le régime thérapeutique qui leur fut administré comportait :

- D.P.T., 1,5 gr à 2 gr injecté 1 fois par semaine.
- I.N.H. quotidien 300 mg, puis I.N.H. 1 seule fois par semaine 25 mg/kg, enfin I.N.H. 300 mg par jour + I.N.H. 1 fois par semaine 25 mg/kg.

Cette thérapeutique fut poursuivie durant 9 mois. Au cours de ce temps, seules 2 repositivations ont été enregistrées, l'une survenue après l'arrêt de la thérapeutique, l'autre chez un patient ayant présenté un volumineux abcès dont l'incision a permis l'évacuation d'une grande quantité de la solution injectée, c'est-à-dire chez qui, ou les injections ont été mal faites, ou la résorption individuelle était mauvaise.

Ces résultats semblent montrer que le D.P.T. ainsi administré avec de l'I.N.H. a une action antituberculeuse, car un traitement triple assez bref suivi d'une monothérapie à l'I.N.H. ne permettrait sans doute pas le maintien après 9 mois d'un aussi grand nombre de négativations. Il est également intéressant de

noter que le régime thérapeutique choisi fut autant que possible discontinu ; le D.P.T. était administré en une prise hebdomadaire et il en fut de même pour l'I.N.H., au moins chez une partie des malades. Les résultats de ces types de traitement, dont l'application pourrait être rigoureusement contrôlée et le prix de revient peu élevé, ont été satisfaisants. Toutefois aucune comparaison n'a été établie entre le nombre de réponses favorables obtenues selon que l'I.N.H. a été, ou non, absorbé quotidiennement. De tels types de traitements de consolidation devraient être étudiés et testés dans d'autres pays en voie de développement car ils pourraient être l'une des solutions au grave problème que pose la tuberculose dans ces régions : S'il suffisait d'un traitement bref et intensif, certes coûteux, pour obtenir la négativation, puis de prises hebdomadaires pour la maintenir ultérieurement en prévenant les rechutes et l'apparition de la résistance à l'I.N.H., il deviendrait dès lors possible de guérir un plus grand nombre de tuberculeux et de diminuer les sources de contagion. Il est malheureusement trop tôt pour dire si de tels résultats obtenus au Congo seraient valables dans d'autres pays, dans d'autres conditions et sur un plus grand nombre de malades.

C'est la multiplication d'enquêtes pilotes de ce type qui permettrait de dégager les règles d'une thérapeutique efficace et largement applicable et tenant compte des impératifs des différents pays.

ooooOoooo

- CONCLUSION -

Dans les pays en voie de développement, le traitement de la tuberculose pulmonaire par des injections à effet retard hebdomadaires ou bi-hebdomadaires, serait très souhaitable. Une diphényl thiourée disubstituée (D.P.T.), présentée sous forme injectable, semblait posséder, de ce point de vue, des propriétés antituberculeuses intéressantes.

1 - Une enquête pilote fut entreprise, à Tanger, sur 54 malades, tous sensibles à l'I.N.H., qui reçurent 2 injections hebdomadaires de D.P.T. associées à de l'I.N.H. quotidien.

2 - L'activité de cette thérapeutique a été appréciée cliniquement, radiologiquement et bactériologiquement : Sous ces trois rapports, les résultats ont toujours été plus favorables lorsque le D.P.T. accompagnait l'I.N.H., que quand ce dernier était utilisé seul.

3 - Cette action est toutefois moindre que celle exercée en combinaison avec l'I.N.H., par l'éthioniamide ou le P.A.S., comme en témoigne le pourcentage de malades de la série D.P.T. - I.N.H. restés positifs (42 %) ayant tous acquis une résistance à l'I.N.H. au cours du traitement.

4 - Le métabolisme du D.P.T. n'ayant pu être étudié chez ces malades, il est impossible d'affirmer si les échecs sont dus à une variabilité individuelle du pouvoir d'absorption ou à l'absence d'effet retard.

5 - Dans sa forme actuelle, le D.P.T. injectable n'est donc pas applicable à grande échelle dans les pays en voie de développement, mais d'autres essais avec des composés voisins à effet retard plus certain et plus intense, méritent d'être entrepris pour confirmer ou infirmer la possibilité de traitements intermittents.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur E. BERNARD.

Vu, le Doyen de la Faculté :
Professeur G. CORDIER.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE,

- BIBLIOGRAPHIE -

CHICOU J., HETRICK G., LAHLOU M., LE HIR M., MERCIER A., NEEL R., RIST N., et VINCENT J. (1961) -

Enquête contrôlée sur 3 types de traitement per os de la tuberculose pulmonaire réalisée au Maroc, à Tanger.

Rev. du Tub. et de Pneumol. 25, n° 9 - 10.

CHICOU J., HETRICK G., LE HIR M., MERCIER A., MUNOZ J., IRUNBERRY J., NEEL R., RIST N., et VINCENT J. (1962) -

Essai de traitement chimiothérapique de 103 tuberculeux pulmonaires, tous résistants à un ou plusieurs antibiotiques, dans un pays à forte endémie tuberculeuse.

Rev. de Tub. et de Pneumol. 26, n° 7 et 8.

CANETTI G., (1962) -

L'éradication de la tuberculose dans les différents pays, compte tenu des conditions existantes (problème théorique et solutions pratiques).

Bull. Un. int. Tuberc. 32, 603 - 642.

EISMAN P.C., KONOPKA E.A., and MAYER R.L., (1954) -

Antituberculous activity of Substituted Thioureas II Activity on mice.

Am. Rev. Tub. 70, 121 - 129.

KONOPKA E.A., EISMAN P.C., MAYER R.L., PARKER Jr. F. and ROBBINS S.L., (1954) -

Antituberculous activity of Substituted Thioureas III Activity in Guinea Pigs.

Am. Rev. Tub. 70, 130 - 138.

KONOPKA E.A., GISI T., EISMAN P.C., and MAYER R.L. (1955) -

Antituberculous activity of substituted Thioureas ; studies with 4 butoxy 4' -diméthyl amino thiocarbanilide (Su 1906)

Proc. Soc. Exper. Biol. (N.Y.), 89, 388 - 391.

MAYER R.L., EISMAN P.C., GEFTIC S. and KONOPKA E.
(1959) -

The antituberculosis and antileprosy activity of disubstituted thiocarbanilides in particular Su 1906.

Int. J. Leprosy 27, 8.

ELLARD G.A. (oct. 1961) -

The absorption, metabolism and excretion of 1 -(p. DIMETHYLAMINOPHENYL) - 3 (p. BUTOXYPHENYL) - 2 THIOUREA in man Part I.

Leprosy Rev., 233 - 248.

ELLARD G.A. and the Late NAYLOR, R.F. (oct. 1961) -

The absorption, metabolism and excretion of 1 -(p. DIMETHYLAMINOPHENYL) - 3 (p. BUTOXYPHENYL) - 2 THIOUREA in man - Part II.

Leprosy Rev. 249 - 258.

SCHMID K. and TRIPOD J., (april 1959) -

Experimental investigation of the absorption and excretion of Ciba 1906 (D.P.T.).

Leprosy Rev., 85 - 97.

KRADOLFER F., and SCHMID K. (january 1962) -

The chemotherapeutic activity of injected D.P.T. (Ciba 1906).

Leprosy Rev., 11 - 19.

- ACTION CHIMIOTHERAPIQUE DES INJECTIONS "DEPOTS" DU CIBA 1906 (PUBLICATION CIBA).

- EAST AFRICAN BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL ISO-NIAZID INVESTIGATION (1960).

Comparative Trial of Isoniazid in Combination with Thiacetazone or a Substituted Diphényl thiourea (Su 1906) or P.A.S. in the treatment of acute pulmonary tuberculosis in East Africans.

Tubercle, Lond., 41, 399 - 423.

DARRAS T. (1963) -

Essai de traitement ambulatoire de la tuberculose pulmonaire par l'association 1906 Ciba (D.P.T.) + I.N.H.

BLOCH H. (1961) -

Intermittent Isoniazid therapy for mice.

Amer. Rev. Respir. Dis. 84, 835.